

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2014

Martina Trojková, DiS.



VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Kontinuální monitoring krevní glykemie se zaměřením na význam HbA1c

Continual Blood Glucose Monitoring with Focus on Importance of HbA1c

Zadání bakalářské práce

Student: **Martina Trojková, DiS.**

Studijní program: B2649 Elektrotechnika

Studijní obor: 3901R039 Biomedicínský technik

Téma: **Kontinuální monitoring krevní glykémie se zaměřením na význam HbA1c**
Continual Blood Glucose Monitoring with Focus on Importance of HbA1c

Zásady pro vypracování:

1. Úvod: diabetes mellitus, rešerše, specifika diagnostiky a terapie.
2. Současné možnosti kontinuálního monitorování krevní glykémie (CGM), zhodnocení současných možností senzorů CGM.
3. Význam CGM a HbA1c v kompenzaci onemocnění DM.
4. Návrh a realizace statistického vyhodnocení dat z glukometru, CGM a laboratorních hodnot HbA1c.
5. Zpracování, analýza, vyhodnocení a interpretace výsledků měření.
6. Zhodnocení přínosnosti pro klinickou praxi případně pro výukové účely.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] KAUFMAN, Francine R. and Emily WESTFALL. *Insulin pumps and continuous glucose monitoring: a user's guide to effective diabetes management*. 1st ed. Alexandria, Va.: American Diabetes Association, c2012, xi, 195 p. ISBN 978-1580404617.
- [2] PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 5., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2011, 742 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-244-5.
- [3] PICKUP, John, ed. *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring*. New York: Oxford University Press, 2009, ix, 118 p. Oxford diabetes library. ISBN 978-0-19-956860-4.
- [4] *HbA1c in diabetes case studies using IFCC units*. Edited by Stephen GOUGH, S. MANLEY and I. STRATTON. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010. ISBN 978-1-4443-2035-0.
- [5] *The epidemiology of diabetes mellitus*. Edited by Jean-Marie EKOÉ, et al. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons Inc, 2008. p. 720. ISBN 978-0-470-77976-7.
- [6] *Handbook of Statistics Epidemiology and Medical Statistics*. Edited by C.R. RAO, J. Philip MILLER and D.C. RAO. 1st ed. Burlington: Elsevier, 2007. 870 p. ISBN 0-08-055421-1 (e-book).
- [7] MUKUNDAN, R. et al., eds. *Chemical sensors 8: Chemical (Gas, Ion, Bio) sensors and analytical systems*. Pennington, NJ: Electrochemical Society, 2008. ISBN 978-1566776578.

Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Iveta Bryjová**

Datum zadání: 01.09.2013

Datum odevzdání: 07.05.2014



doc. Ing. Jiří Kozíorek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlášení

Prohlašuji, že předložená bakalářská práce, je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně a použila jen uvedených pramenů a literatury, které v práci řádně cituji.

V Ostravě 7. května 2014

Podpis

Handwritten signature in blue ink, reading "Martina Trojka".

Poděkování

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování paní Ing. Ivetě Bryjové za všechny její cenné rady, připomínky, trpělivost a ochotu při vedení bakalářské práce. Za konzultaci rovněž děkuji panu RNDr. Stanislavu Hledíkovi, PhD.

Abstrakt

Tato bakalářská práce přehledně shrnuje možnosti léčby onemocnění diabetes mellitus s důrazem na využití kontinuálního monitoringu krevní glykemie (CGM). Práce se zabývá klasifikací, diagnostikou, léčbou a možnostmi kompenzace diabetu. Dále je zpracován přehled rutinně používaných technických pomůcek k aplikaci inzulínu, kontinuální monitorace krevní glykemie a možnosti selfmonitoringu. Praktická část práce se věnuje vývoji, metodice a softwaru pro vyhodnocení dat z glukometru a statistickému vyhodnocení dat z CGM a laboratorních hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c).

Abstract

The aim of this bachelor thesis is to summarize possibilities of treatment of diabetes mellitus using continual blood glucose monitoring (CGM). The thesis deals with classification, diagnostics, treatment, and with prospects for diabetes compensation. Furthermore, the thesis presents the overview of technical facilitation for insulin application, continual blood glucose monitoring and possibilities of self monitoring. The practical part is devoted to the development of methodology and software for glycaemia data analysis and to statistical evaluation of the CGM data as well as the laboratory readings of glycaeted haemoglobin (HbA1c).

Klíčová slova

diabetes mellitus – slinivka břišní – HbA1c – glukometr – senzor – CGM – selfmonitoring – inzulín – inzulínová pumpa

Key words

diabetes mellitus – pancreas – HbA1c – glucose meter – sensor – CGM – self monitoring – insulin – insulin pump

Seznam zkratek a symbolů

ADA	American diabetes association
CGM	Continuous glucose monitor
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
ČDS	Česká diabetologická společnost
DCCT	Diabetes control and complication trial
GBP	Glucose binding protein
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
HPLC/CE	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s kapilární elektroforézou
HPLC/MS	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií
IFCC	International federation for clinical chemistry and laboratory medicine
ISPAD	International society for pediatric and adolescent diabetes
IU	International unit; mezinárodní jednotka – je měrná jednotka pro množství účinné látky, založená na naměřeném biologickém účinku
LADA	Latent autoimmune diabetes of adults
MODY	Maturity-onset type diabetes of the young
oGTT	Orální glukózový toleranční test
PAD	Perorální antidiabetika

Seznam obrázků

Obrázek 1. Slinivka a dvanáctník	3
Obrázek 2. Fyziologická sekrece inzulínu	5
Obrázek 3. Postup při klasifikaci diabetu	8
Obrázek 4. Vyšetřovací postup při stanovení glykemie	12
Obrázek 5. Přepočty hodnot HbA1c	20
Obrázek 6. Volba místa vpichu inzulínu	21
Obrázek 7. Jednorázové stříkačky	21
Obrázek 8. NovoPen 4 – jehlové pero	23
Obrázek 9. FlexPen – předplněné pero	24
Obrázek 10. Vitajet – bezjehlový injektor	24
Obrázek 11. Exubera – inhalační dávkovač	25
Obrázek 12. Inzulínová pumpa Medtronic Paradigm Veo	25
Obrázek 13. Elektronické schéma inzulínové pumpy	27
Obrázek 14. Schéma inzulínové pumpy Accu-Chek D-TRON plus	28
Obrázek 15. A) Ruční zavedení kanyly. B) Zaváděcí nástroj.	28
Obrázek 16. CGMS Gold	34
Obrázek 17. Paradigm REAL-Time a jeho funkce	35
Obrázek 18. Guardian REAL-Time System	36
Obrázek 19. A) Senzor. B) Zaváděcí zařízení – Senseter	36
Obrázek 20. Transmitter GL a MiniLink	37
Obrázek 21. Nabíječka pro MiniLink	37
Obrázek 22. iPro2	38
Obrázek 23. A) Zavaděč senzoru DexCom. B) Senzor DexCom G4	39
Obrázek 24. DexCom Seven Plus a jeho funkce	39
Obrázek 25. DexCom G4	40
Obrázek 26. A) Senzor a zavaděč. B) Popis senzoru	41
Obrázek 27. Freestyle Navigator	41
Obrázek 28. Senzor a vysílač	42
Obrázek 29. Jednotlivé vysílače zleva: firma Abbot (Navigator's transmitter), firma Medtronic (vysílač MiniLink), firma DexCom (vysílač DexCom Seven Plus a Dexcom G4)	43
Obrázek 30. Srovnání senzorů Medtronic a DexCom	43
Obrázek 31. GlucoDay	44
Obrázek 32. Schéma principu reverzní iontoforézy	45
Obrázek 33. GlucoWatch	45
Obrázek 34. C8 Medisenzors	46
Obrázek 35. Aplikace krevního vzorku na testovací proužek	49
Obrázek 36. Alternativní místa odběru krve	50
Obrázek 37. Funkční blokové schéma glukometru	52

Obrázek 38. Principy reakcí ke stanovení koncentrace glykemie	54
Obrázek 39. Grafické znázornění nulových hypotéz.	57
Obrázek 40. Časová závislost.....	58
Obrázek 41. Časová závislost – ranní glykemie (PB).....	59
Obrázek 42. Zobrazení bodového a krabicového grafu, s doplňující statistickou tabulkou	60
Obrázek 43. Zobrazení histogramů, které jsou proloženy křivkou	61
Obrázek 44. Zobrazení Q-Q grafu a P-P grafu.	62
Obrázek 45. Zobrazení krabicových grafů všech období pro jednotlivé měření.	63
Obrázek 46. Zobrazení nezávislosti vzorků PL/PS v prvním období, hypotéza je zamítnuta.	64
Obrázek 47. Zobrazení nezávislosti vzorků PD/PB v druhém období, hypotéza potvrzena.	65
Obrázek 48. Zobrazení testu normality pomocí histogramu, pro první období ranních glykemií, hypotéza je potvrzena.	66
Obrázek 49. Zobrazení testu normality pomocí Q-Q a P-P grafu, pro druhé období glykemií měřených před obědem, hypotéza je zamítnuta.	67
Obrázek 50. Zobrazení homoskedasticity, pro druhé období všech měřených glykemií, hypotéza je zamítnuta.	68
Obrázek 51. Zobrazení homoskedasticity, pro první období glykemií měřených před obědem, hypotéza je zamítnuta.....	69
Obrázek 52. Testování na rovnost průměrů/ mediánů pro první období.	70
Obrázek 53. Testování na rovnost průměrů/ mediánů pro ranní glykemie.	71
Obrázek 54. Výsledek testu nezávislosti vzorků.	73
Obrázek 55. Výsledek testu normality.	74
Obrázek 56. Výsledek testu homoskedasticity.	75

Seznam tabulek

Tabulka 1. Cíle léčby nemocného s diabetem	16
Tabulka 2. Hladiny HbA1c a odpovídající hodnoty průměrné glykemie	18
Tabulka 3. Porovnání inzulinových stříkaček a per	23
Tabulka 4. Srovnání senzorů nejvíce používaných přístrojů	42
Tabulka 5. Chemické metody detekce glukózy	53
Tabulka 6. Tabulka se statistickými údaji filtrovaných dat	78
Tabulka 7. Doplnková tabulka s testy a střední hodnota rezidua	81
Tabulka 8. Měřené období – pacient č. 1.	81
Tabulka 9. Výsledky lineární regrese	83
Tabulka 10. Výsledky rezidua pro měřené období č. 1.	83
Tabulka 11. Měřené období – pacient č. 2.	84
Tabulka 12. Výsledky lineární regrese	85
Tabulka 13. Výsledky rezidua pro měření období č. 1.	86
Tabulka 14. Měřené období – pacient č. 3.	87
Tabulka 15. Výsledky lineární regrese	88
Tabulka 16. Výsledky rezidua pro měření období č. 2.	89
Tabulka 17. Měřené období – pacient č. 4.	90
Tabulka 18. Výsledky lineární regrese	91
Tabulka 19. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.	92
Tabulka 20. Měřené období – pacient č. 5.	93
Tabulka 21. Výsledky lineární regrese	94
Tabulka 22. Výsledky rezidua pro měření období č. 11	95
Tabulka 23. Měřené období – pacient č. 6.	96
Tabulka 24. Výsledky lineární regrese	97
Tabulka 25. Výsledky rezidua pro měření období č. 8.	98
Tabulka 26. Měřené období – pacient č. 7.	99
Tabulka 27. Výsledky lineární regrese	100
Tabulka 28. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.	101
Tabulka 29. Měřené období – pacient č. 8.	102
Tabulka 30. Výsledky lineární regrese	103
Tabulka 31. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.	104
Tabulka 32. Měřené období – pacient č. 9.	105
Tabulka 33. Výsledky lineární regrese	106
Tabulka 34. Výsledky rezidua pro měření období č. 2.	107
Tabulka 35. Měřené období – pacient č. 10.	108
Tabulka 36. Výsledky lineární regrese	110
Tabulka 37. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.	110
Tabulka 38. Měřené období – pacient č. 11.	111
Tabulka 39. Výsledky lineární regrese	112

Tabulka 40. Výsledky rezidua pro měření období č. 1.	113
---	-----

Seznam grafů

Graf 1. Průběh glykemie s přerušným měřením.	77
Graf 2. Průběh glykemie s využitím lineární interpolace.	77
Graf 3. Průběh glykemie s využitím Savitzkyho-Golayova filtru	77
Graf 4. Lineární regrese filtrovaných dat.	78
Graf 5. Interpolovaná data – použití logaritmu.	79
Graf 6. Filtrovaná data – použití logaritmu	79
Graf 7. Lineární regrese – použití logaritmu	80
Graf 8. Grafické znázornění rezidua	80
Graf 9. Filtrovaná data měřeného období č. 1.	82
Graf 10. Filtrovaná data měřeného období č. 1 – použití logaritmu	82
Graf 11. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	82
Graf 12. Rezidua – použití logaritmu.	83
Graf 13. Filtrovaná data měřeného období č. 1	84
Graf 14. Filtrovaná data měřeného období č. 1 – použití logaritmu	85
Graf 15. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.	85
Graf 16. Rezidua – použití logaritmu.	86
Graf 17. Filtrovaná data měřeného období č. 2.	87
Graf 18. Filtrovaná data měřeného období č. 2 – použití logaritmu	88
Graf 19. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	88
Graf 20. Rezidua – použití logaritmu.	89
Graf 21. Filtrovaná data měřeného období č. 3	90
Graf 22. Filtrovaná data měřeného období č. 3 – použití logaritmu	90
Graf 23. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	91
Graf 24. Rezidua – použití logaritmu.	91
Graf 25. Filtrovaná data měřeného období č. 11.	93
Graf 26. Filtrovaná data měřeného období č. 11 – použití logaritmu	94
Graf 27. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	94
Graf 28. Rezidua – použití logaritmu.	95
Graf 29. Filtrovaná data měřeného období č. 8	96
Graf 30. Filtrovaná data měřeného období č. 8 – použití logaritmu.	97
Graf 31. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.	97
Graf 32. Rezidua – použití logaritmu.	98
Graf 33. Filtrovaná data měřeného období č. 3.	99
Graf 34. Filtrovaná data měřeného období č. 3 – použití logaritmu	99
Graf 35. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	100
Graf 36. Rezidua – použití logaritmu.	100
Graf 37. Filtrovaná data měřeného období č. 3.	102
Graf 38. Filtrovaná data měřeného období č. 3 – použití logaritmu	102
Graf 39. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	103

Graf 40. Rezidua – použití logaritmu.....	103
Graf 41. Filtrovaná data měřeného období č. 2.	105
Graf 42. Filtrovaná data měřeného období č. 2 – použití logaritmu	105
Graf 43. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	106
Graf 44. Rezidua – použití logaritmu.....	106
Graf 45. Filtrovaná data pro měřené období č. 3.	109
Graf 46. Filtrovaná data pro měřené období č. 3 – použití logaritmu.	109
Graf 47. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	109
Graf 48. Rezidua – použití logaritmu.....	110
Graf 49. Filtrovaná data pro měřené období č. 1.	111
Graf 50. Filtrovaná data pro měřené období č. 1 – použití logaritmu.	111
Graf 51. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu	112
Graf 52. Rezidua – použití logaritmu.....	112

Obsah

Seznam zkratk a symbolů	ix
Seznam obrázků.....	x
Seznam tabulek.....	xii
Seznam grafů	xiv
Úvod.....	1
Cíl práce	2
Struktura práce.....	2
1 Základní fyziologické poznatky.....	3
1.1 Slinivka břišní (pankreas)	3
1.2 Inzulin	4
2 Klasifikace a diagnostika.....	7
2.1 Klasifikace	7
2.1.1 Diabetes mellitus 1. typu	9
2.1.2 Diabetes mellitus 2. typu	9
2.1.3 Ostatní specifické typy diabetu.....	10
2.1.4 Gestační diabetes mellitus	10
2.2 Diagnostika	10
3 Léčba diabetes mellitus	13
3.1 Léčba diabetes mellitus 1. typu	13
3.2 Léčba diabetes mellitus 2. typu	14
4 Kompenzace diabetu	16
4.1 Glykovaný hemoglobin HbA1c.....	17
4.1.1 Význam	17
4.1.2 Interpretace výsledků	17
4.1.3 Hodnocení HbA1c	19
4.2 Glykemie.....	20
5 Technické pomůcky k aplikaci inzulínu	21
5.1.1 Inzulinové stříkačky.....	21
5.1.2 Dávkovače inzulínu	22

5.1.3	Inzulinové pumpy	25
5.1.4	Jiné způsoby aplikace inzulinu	29
6	Kontinuální monitorace krevní glykemie	31
6.1	Vybrané principy využívané při konstrukci přístrojů	31
6.1.1	Elektrochemický princip	31
6.1.2	Mikrodialyzační princip	32
6.1.3	Reverzní iontoforéza	32
6.1.4	Ultrazvuk	32
6.1.5	Fluorescenční principy	32
6.1.6	Polarimetrie	32
6.1.7	Měření konduktivity a tepelné kapacity	33
6.1.8	Viskozimetrie	33
6.1.9	Absorpční spektroskopie	33
6.2	Typy kontinuálních monitorů	33
6.2.1	Transkutánní monitory	34
6.2.2	Mikrodialyzační sondy	43
6.2.3	Neinvazivní monitory	44
6.3	Využití kontinuální monitorace	46
7	Selfmonitoring glykemie	48
7.1	Stanovení glykemie glukometrem	49
7.1.1	Odběr krve	49
7.1.2	Kontrola správnosti výsledku glukometru	50
7.1.3	Technické parametry glukometru	51
7.1.4	Metody používané ke stanovení koncentrace glukózy	52
8	Statistické vyhodnocení dat z glukometru, CGM a hodnot HbA1c	56
8.1	Praktická část A – Statistické vyhodnocení a tvorba softwaru pro vyhodnocení dat z glukometru	56
8.1.1	Metodika a zpracování	57
8.1.2	Výsledky praktické části A	72
8.1.3	Závěr praktické části A	75
8.2	Praktická část B – Statistické vyhodnocení dat z CGM a laboratorních hodnot HbA1c	76
8.2.1	Metodika a zpracování	76

8.2.2	Výsledky praktické části B	81
8.2.3	Závěr praktické části B.....	113
	Závěr	114
	Seznam literatury	116
	Příloha – Praktická část B	120

Úvod

Diabetes mellitus je metabolické onemocnění, pro které je typická porucha metabolismu sacharidů. Tato porucha je způsobena nedostatečnou tvorbou inzulínu nebo sníženou vnímavostí na inzulín. U pacientů, kteří trpí tímto onemocněním, je schopnost buněk organismu využívat glukózu snížena, což vede ke zvýšení koncentrace krevního cukru – hyperglykémii. Onemocnění však může vést k závažným komplikacím, které jsou založeny na podkladě změn malých cév – diabetická mikroangiopatie – specifická porucha tkáňové mikrocirkulace.

Léčba může být jak farmakologická tak nefarmakologická, záleží na typu daného diabetu. Diabetes 1. typu je léčen již ze začátku inzulínem, zatímco u diabetu 2. typu se využívá nefarmakologické léčby. Pokud není dosaženo správné kompenzace, přechází se k léčbě perorálními antidiabetiky nebo se zahajuje léčba pomocí inzulínu.

Vyšetření HbA1c a selfmonitoring glykemií jsou základními předpoklady dosažení kompenzace diabetu. Kompenzací je však potřeba chápat v širším slova smyslu jako soubor komplexních opatření, které vedou k normalizaci glykémie, lipidémie, krevního tlaku a udržení optimální tělesné hmotnosti. Z praxe je však známo, že mnoho diabetiků kritéria kompenzace z různých důvodů nesplňuje. Nejčastější příčinou je nedodržování dietních a režimových opatření, často je také kompenzace proměnlivá v různých životních etapách pacienta.

Monitorování glykémie je vedle pravidelného vyšetření HbA1c základním prostředkem kontroly nastavené léčby diabetu. Kontinuální monitory pro zjišťování koncentrace glukózy jsou přístroje, které měří koncentraci glukózy v určitém časovém období. Aktuální hodnota glykémie se zobrazuje na displeji monitoru. Na rozdíl od klasického selfmonitoringu lze tedy průběžně upravovat léčbu, aniž by musel pacient provádět několikrát během dne odběr kapilární krve pomocí glukometru. Monitorování glukózy se sice označuje jako kontinuální, avšak ve skutečnosti je koncentrace glukózy měřena intermitentně a do monitoru je ukládána až průměrná hodnota z určitého počtu měření. Senzory dosahují dostatečné spolehlivosti, avšak musí být pravidelně kontrolovány glukometrem.

Tato bakalářská práce se proto zaměřuje na diabetes jako onemocnění, jeho klasifikaci, diagnostiku, léčbu a kompenzací, za použití vhodných pomůcek pro aplikaci inzulínu a měření hladiny glukózy.

Cíl práce

Cíl teoretické části bakalářské práce je zpracovat přehled léčebných možností onemocnění diabetes mellitus s důrazem na technické řešení kontinuálního monitoringu krevní glykemie. Vzhledem k rozsáhlosti této problematiky se práce zaměřuje pouze na nejdůležitější aspekty, a to zejména na technické pomůcky pro aplikaci inzulínu, senzory pro kontinuální monitoring krevní glykemie a metody selfmonitoringu.

Praktická část práce se zabývá vývojem metodiky a softwarového nástroje pro vyhodnocení dat z CGM, laboratorních hodnot HbA1c a dat z glukometru. Smyslem této části práce je zpracovat, analyzovat a interpretovat naměřená data, případně též zjistit možnou korelaci mezi nimi a kompenzací onemocnění.

Struktura práce

Tato bakalářská práce je rozdělena na část teoretickou, která obsahuje sedm kapitol a část praktickou, která obsahuje dva samostatné oddíly A a B. První kapitola se věnuje základním fyziologickým poznatkům, kde je popsána slinivka břišní a úloha inzulínu v organismu. Druhá kapitola se zabývá klasifikací, kde jsou stručně popsány jednotlivé typy diabetu, a diagnostikou diabetes mellitus. V třetí kapitole je nastíněna léčba diabetu 1. a 2. typu. Čtvrtá kapitola podává informace o kompenzaci diabetu, významu a hodnocení glykovaného hemoglobinu. Pátá kapitola přináší přehled v oblasti technických pomůcek k aplikaci inzulínu a na níž navazuje šestá kapitola, která se zabývá kontinuální monitorací krevní glykemie, jejími vybranými principy, které se využívají při konstrukci přístrojů, typy jednotlivých kontinuálních monitorů a přesností této metody. Sedmá kapitola je zaměřena na selfmonitoring glykemie neboli stanovení glykemie pomocí glukometru.

Praktická část je obsažena v osmé kapitole, v níž je statistické zpracování a vyhodnocení dat glykemie. V praktické části A je statistické zpracování a vyhodnocení dat z glukometru, pomocí softwaru, který byl vytvořen v programu Mathematica[®] společnosti Wolfram Research. Tento software byl vyvinut ve spolupráci s RNDr. Stanislavem Hledíkem, PhD. a Ing. Ivetou Bryjovou. V části B je statistické zpracování a vyhodnocení dat z CGM a laboratorních hodnot HbA1c.

V závěru práce je zhodnocen přínos kontinuálního monitoringu krevní glykemie a perspektiva jeho budoucího vývoje. Zároveň je zhodnocen přínos výsledku praktické části v klinické praxi.

Teoretická část

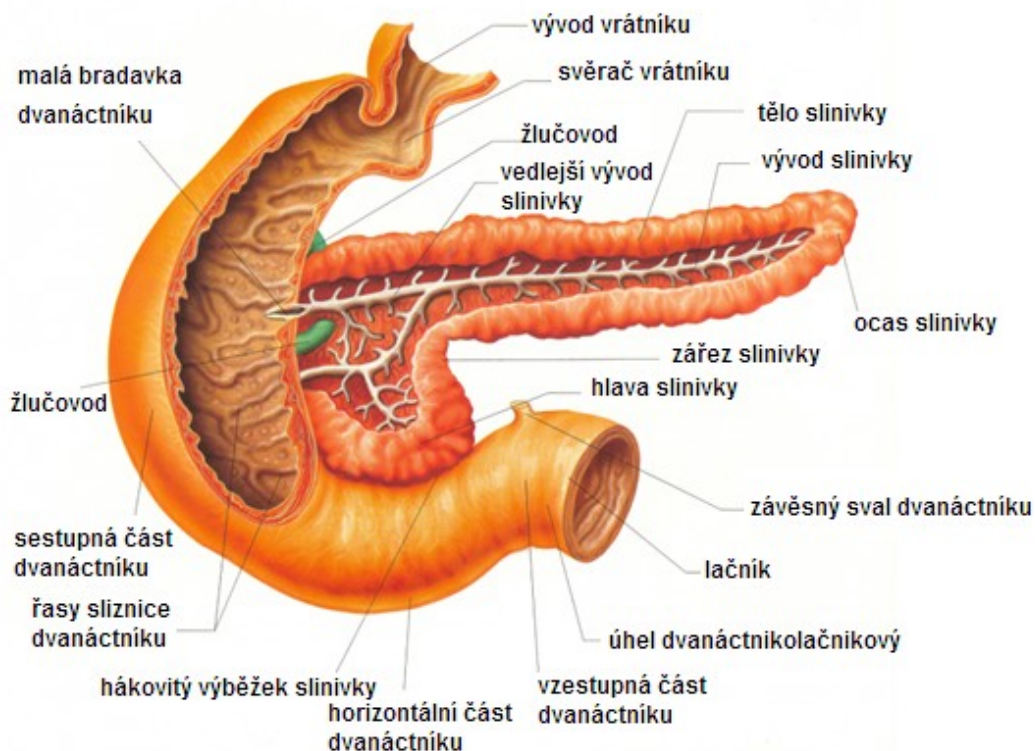
1 Základní fyziologické poznatky

1.1 Slinivka břišní (pankreas)

Je uložena za žaludkem a táhne se napříč po zadní stěně břišní od dvanáctníku doleva ke slezině, tj. retroperitoneálně. Její velikost u dospělého člověka je 12–16 cm a hmotnost 60–90 g. Rozeznáváme na ní tři části, hlavu (caput), tělo (corpus) a ocas (cauda). [13, 48]

Slinivka břišní je žláza smíšená a tudíž se skládá ze dvou funkčních, stavebně rozdílných částí:

1. *pars exocrina pancreatis* – exokrinní část produkující pankreatickou šťávu, která je vylučována do dvanáctníku (duodena)
2. *pars endocrina pancreatis* – endokrinní část tvořená shluky buněk – Langerhansovými ostrůvky, které jsou roztroušeny v exokrinní tkáni a produkují hormony [13, 48]



Obrázek 1. Slinivka a dvanáctník. Převzato z: [30]

Pankreatická šťáva

Šťáva má silně zásaditou reakci, to je důsledkem přítomnosti bikarbonátu, a tudíž přispívá k neutralizaci kyselé žaludeční tráveniny v tenkém střevě. Dále obsahuje trávicí enzymy, jako jsou např. alfa-amyláza – podílí se na trávení škrobů až po koncový produkt maltózu; lipáza – odštěpuje mastné kyseliny z tukových látek za přítomnosti žluči; enzymy štěpící bílkoviny (trypsinogen, chymotrypsinogen); nukleázy – štěpí nukleové kyseliny. [13, 48]

Struktura Langerhansových ostrůvků

Langerhansovy ostrůvky (insulae pancreaticae) jsou endokrinní složkou slinivky břišní. Ve slinivce břišní zdravého dospělého člověka jich je kolem jednoho milionu. Každý ostrůvek obsahuje kolem tří tisíc endokrinních buněk, které jsou od exokrinní tkáně slinivky břišní odděleny tenkým kolagenním pouzdrem. Tyto ostrůvky jsou zásobovány arteriální krví několika arterioli, které ústí do sítě kapilár prostupujících celý ostrůvek. [13, 41]

Ostrůvky můžeme rozdělit dle jejich struktury a funkce na čtyři základní typy buněk, které obsahují:

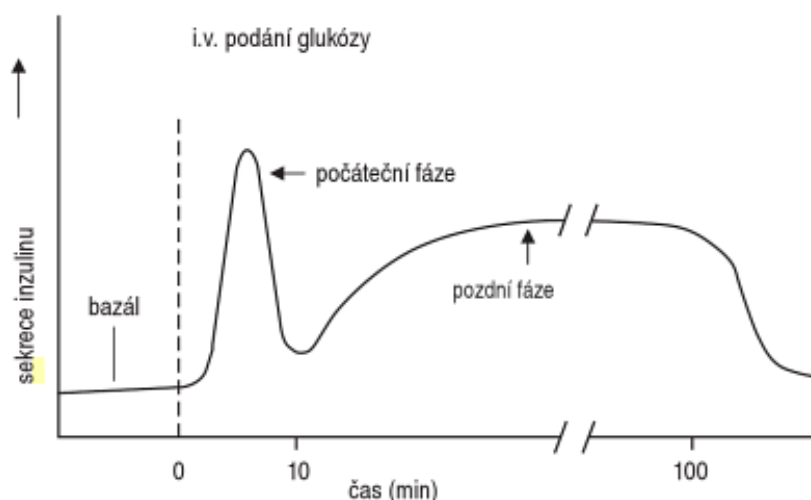
α buňky (alfa), které produkují glukagon, což je hormon, který má opačné účinky než inzulin, proto ho využíváme k léčbě hypoglykemie (snížená hladina cukru v krvi). **β buňky** (beta), produkují inzulin. Inzulin v buňkách vzniká jako pre-inzulin, který se mikrozomálními enzymy štěpí na pro-inzulin. Pro-inzulin se v Golgiho aparátu štěpí na inzulin a C-peptid. C-peptid je v krvi lepším indikátorem sekrece inzulinu než inzulin sám, z toho důvodu, že není tak rychle vychytáván tkáněmi. **δ buňky** (delta), produkují somatostatin, který má tlumivý účinek na uvolňování inzulinu, ale také i jiných hormonů. Kromě Langerhansových ostrůvků je produkován v hypotalamu. **A PP buňky**¹, produkující pankreatický polypeptid, který se podílí na exogenním vylučování slinivky břišní. [13, 41]

1.2 Inzulin

Inzulin je specifický glykoprotein, jehož úlohou je udržení glukózové homeostázy. Byl izolován v roce 1921 a o rok později poprvé použit v léčbě diabetu. Sekrece inzulinu je řízena především koncentrací glukózy v krvi. Mezi další faktory, které mohou ovlivňovat sekreci inzulinu, jsou živiny (ketolátky, mastné kyseliny, aminokyseliny), hormony (růstový hormon, glukagon, sekretin, gastrin), nervové vlivy (parasympatikus, β-adrenergní receptory) a farmaka (deriváty sulfonylurey, nesteroidní antirevmatika, α-sympatolytika, sulfonamidy). [41, 49]

U zdravého člověka je inzulin uvolňován v 5–15minutových intervalech – tzv. pulzní sekrece inzulinu. Spolu s inzulinem je uvolňován do portálního řečiště, také C-peptid a malé množství pro-inzulinu. Přibližně 60 % inzulinu je vychytáváno játry, dalších 40 % je vychytáno ledvinami. [41, 49]

¹ PP buňky – buňky Langerhansových ostrůvků produkující pankreatický polypeptid.



Obrázek 2. Fyziologická sekrece inzulínu. Podle [49]

Celkové množství uvolněného inzulínu během dne je přibližně 20–40 IU. (IU – International Unit; mezinárodní měrná jednotka pro množství účinné látky, založena na naměřeném biologickém účinku). Z tohoto množství je přibližně polovina trvale uvolňována nezávisle na příjmu potravy. Toto uvolňování nazýváme tzv. bazální sekrecí inzulínu. Druhá polovina celkového množství inzulínu je vyplavována při příjmu potravy a následně je využívána k regulaci postprandiální² glykemie – stimulovaná (prandiální³) sekrece. [41, 46]

Bazální sekrece inzulínu se u zdravého člověka pohybuje mezi 0,25 a 1,5 IU za hodinu. Bazální sekrece zajišťuje blokádu nadměrné produkce glukózy z jater, a tím brání v rozvoji hyperglykemie (zvýšená hladina glukózy v krvi) v časných ranních hodinách a pozdních odpoledních hodinách. [41, 46]

Stimulovaná sekrece představuje inzulín vyplavovaný při příjmu potravy, jehož množství se mnohonásobně zvyšuje s jídlem. Koncentrace inzulínu v plasmě dosahuje vrcholu přibližně za 30 minut, poté pozvolna klesá a za 2–3 hodiny se vrací k bazální hodnotě. Rychlost a míra vzestupu vyplavování inzulínu závisí na součinnosti centrálního nervového systému, rychlosti vyprazdňování žaludku a funkci trávicího ústrojí. Průběh stimulované sekrece inzulínu můžeme rozdělit na několik fází podle regulačního mechanismu nebo podle charakteru vyplavovaného inzulínu v čase. [41, 46]

Základním účinkem inzulínu je umožnění vstupu glukózy do buněk. Můžeme však rozlišit tkáň, u které je vstup glukózy do buňky zprostředkován inulinem – příčně pruhované svalstvo a tuková tkáň. Nebo tkáň, u které glukóza vstupuje do buněk nezávisle na inulinu – mozek. Dalším účinkem je inhibice lipolýzy. Po jídle má organismus dostatek energie přijaté z vnějšího prostředí, je tedy účelné šetřit energii uloženou v zásobách v podobě tuků. Chybí-li však tento účinek inzulínu, dochází k lipolýze a rozsáhlému uvolňování volných mastných kyselin z tukových buněk. Dalším důležitým účinkem inzulínu je účinek na jaterní buňky, ve kterých dochází k blokování glukoneogeneze a podílí se tudíž na udržení normální hladiny glykemie nalačno. [41, 46, 49]

² Postprandiální – objevující se po jídle; postprandiální glykemie je zvýšená, zpět k normálním hodnotám se vrací podle charakteru a množství požitých potravin za 1 až 3 hodiny.

³ Prandiální – týkající se jídla, vyskytující se v jeho průběhu, vyvolaný stimulovaný jídlem.

Vedle těchto účinků inzulínu umožňuje také vstup draslíku do buňky, transport aminokyselin přes buněčnou membránu, podporuje proteosyntézu, zvyšuje aktivitu sympatiku, reabsorpci sodíku v distálních tubulech ledvin a je růstovým faktorem pro buňky. [41, 46, 49]

2 Klasifikace a diagnostika

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění, jejichž základním rysem je hyperglykemie, vznikající v důsledku nedostatečného účinku inzulínu při jeho absolutním nebo relativním nedostatku. Dále je doprovázen poruchou metabolismu cukrů, tuků a bílkovin. [41, 49]

V důsledku tohoto onemocnění se s postupem času rozvíjejí cévní komplikace. Tyto komplikace mohou být specifické (retinopatie, nefropatie, neuropatie) nebo nespecifické (urychlená arteroskleróza). [41, 49]

2.1 Klasifikace

Klasifikace diabetu je založena na poznatcích o vzniku diabetu zahrnující jeho příčiny, a snaží se podchytit jednotlivá vývojová stadia různých druhů diabetu.

Rozdělení diabetes mellitus a poruchy glukózové homeostázy:

Diabetes mellitus:

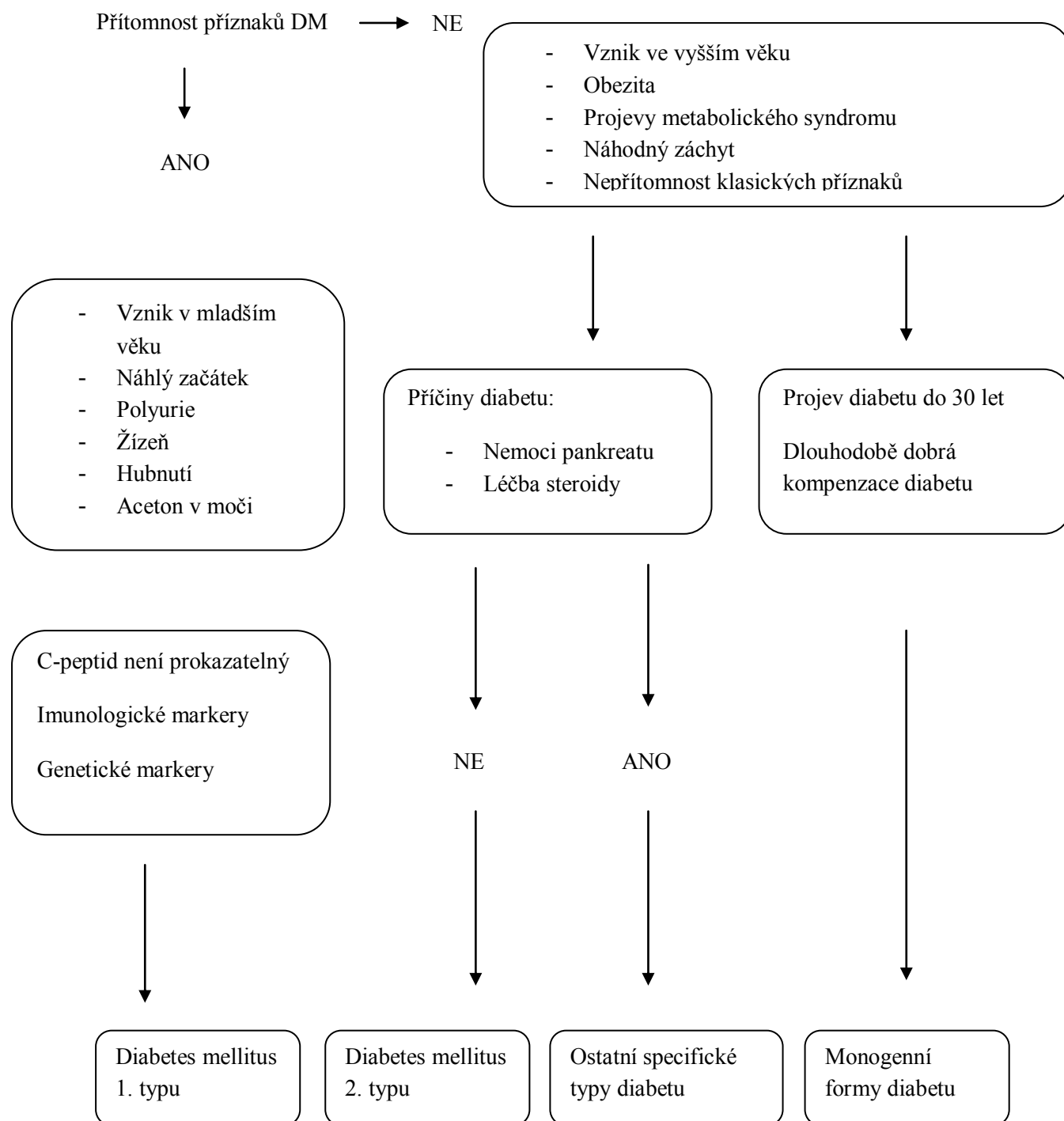
1. Diabetes mellitus 1. typu
 - a) Imunitně podmíněný
 - b) Idiopatický
2. Diabetes mellitus 2. typu
3. Ostatní specifické typy diabetu
4. Gestační diabetes mellitus

Poruchy glukózové homeostázy:

1. Zvýšená glykemie na lačno
2. Porušená glukózová tolerance [41, 49]

Při stanovení klasifikace diabetu můžeme postupovat dle doporučení podle schématu (obrázek 3). V praxi lékař rozhoduje o zařazení k typu 1 nebo 2 na základě klinických projevů a vitální závislosti na přívodu exogenního inzulínu.

Doporučený postup při klasifikaci diabetes mellitus



Obrázek 3. Postup při klasifikaci diabetu. Podle [41]

2.1.1 Diabetes mellitus 1. typu

Příčinou onemocnění je selektivní destrukce β -buněk vedoucí k absolutnímu nedostatku inzulínu a následné celoživotní závislosti na jeho zevním podávání. [41]

Rozděluje se do dvou podtypů:

1. Imunitně podmíněný diabetes

Příčinou zničení β -buněk je autoimunitní proces, který probíhá u geneticky predisponovaných jedinců a jejímž spouštěcím mechanismem je virová infekce nebo styk s exogenním nebo endogenním původcem. [41, 49]

Onemocnění může propuknout v kterémkoli věku. Velmi rychlý zánik β -buněk je v dětství a dospívání, kdy se diabetes projevuje zejména rozvojem ketoacidózy, což je druh metabolické acidózy, která je způsobená nadměrným vznikem ketolátů, mezi které patří acetoctová kyselina, β -hydroxymáselná kyselina a aceton. Tyto látky vznikají při nadměrném štěpení tuků, které jsou využívány k získání energie místo glukózy. [41]

Zánik β -buněk může také probíhat pomalu a po čase vyústí v celkovou závislost na inzulínu. Poté zbytková sekrece inzulínu může bránit plnému rozvoji ketoacidózy. Tento průběh je typický pro projev diabetu 1. typu v dospělosti a onemocnění je označováno názvem LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults. Klinicky se toto onemocnění z počátku jeví jako diabetes 2. typu. [41]

2. Idiopatický diabetes

Toto onemocnění bylo popsáno v africké a asijské populaci, původ však není doposud znám. Pacienti jsou závislí na dávkách exogenního inzulínu, mají sklon ke ketoacidóze, ale nejsou u nich prokazatelné známky autoimunity. [41]

2.1.2 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu je metabolickou poruchou, která se vyznačuje relativním nedostatkem inzulínu, který vede v těle k nedostatečnému využití glukózy. Na rozdíl od diabetu 1. typu se nejedná o zánik schopnosti β -buněk slinivky syntetizovat inzulín. Poruchou je nerovnováha mezi sekrecí a účinkem inzulínu v metabolismu glukózy, jedná se o kombinaci dvou poruch, porušení sekrece inzulínu a působení inzulínu v cílových tkáních. Není však jasné, která z poruch je primární, ale nezbytným předpokladem je přítomnost obou poruch. Na vzniku onemocnění se podílí zejména genetická predispozice a civilizační faktory (obezita, stres, kouření, malá fyzická aktivita). [41, 43, 49]

Onemocnění se projevuje nejčastěji v dospělosti, po dosažení 40 let věku. Začátek onemocnění je pozvolný, bez přítomnosti klasických příznaků diabetu a zachycení je často pouze náhodné. Proto jsou pacienti často diagnostikováni již s klinickými projevy specifických

mikroangiopatických komplikací. Pacienti nejsou závislí na podávání exogenního inzulínu. Důsledkem šíření metabolické poruchy je, že nakonec u nemocných, kteří byli léčeni dietou nebo perorálními antidiabetiky (PAD), je nutno přistoupit k léčbě inzulínem. Diabetes mellitus 2. typu je jedním z projevů metabolického syndromu. [41, 49]

2.1.3 Ostatní specifické typy diabetu

Do této skupiny patří diabetes při genetických defektech β -buněk, diabetes vyvolaný genetickými defekty účinků inzulínu, diabetes při onemocnění exokrinního pankreatu, při endokrinopatiích, diabetes indukovaný chemikáliemi, léky a infekcemi, neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu a genetické syndromy občas provázené diabetem. [41]

Do skupiny podmíněných **genetickým defektem β -buněk** byl zařazen typ MODY – Maturity-Onset type Diabetes of the Young. Jde o diabetes s dominantní autozomální dědičností, který se projevuje do 25 let a je více než 5 let kontrolovatelný bez podávání inzulínu. V současnosti je definováno 6 podskupin, které jsou spojeny s mutací genu pro glukokinázu nebo s mutacemi genů transkripčních faktorů. [41, 43]

Monogenní formu dědičnosti má **novorozenecký diabetes mellitus**. Toto onemocnění se projevuje v prvních měsících života. Z hlediska průběhu můžeme tento diabetes rozdělit na transientní novorozenecký diabetes mellitus, jenž mizí do jednoho roku života a permanentní novorozenecký diabetes mellitus. [43]

2.1.4 Gestační diabetes mellitus

Jedná se o nesnášenlivost glukózy různého stupně, která je charakterizována vznikem v průběhu těhotenství a úpravou po porodu. Toto onemocnění má společné příznaky s diabetem 2. typu. Nejčastěji se projevuje v době mezi 24. a 30. týdnem gravidity a mizí ihned po porodu i v tom případě, že byl v průběhu těhotenství léčen inzulínem. Na přítomnost tohoto onemocnění jsou nyní vyšetřovány všechny těhotné ženy mezi 24. a 28. týdnem gravidity.

Ženy s anamnézou gestačního diabetu jsou v budoucím životě ohroženy možným vznikem diabetu 2. typu. V graviditě může samozřejmě dojít i k typické manifestaci diabetu 1. nebo 2. typu. [41]

2.2 Diagnostika

Diagnózu diabetu stanovujeme na základě glykemie ve venózní plasmě. Klinické příznaky znamenají pouze podezření na diabetes a nelze z nich stanovit diagnózu.

Onemocnění je možné potvrdit třemi různými způsoby pomocí:

- náhodné glykemie
- glykemie na lačno
- glykemie měřené při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT)

Stanovení glykemie musí být provedeno standardní biochemickou metodou. K diagnostickým účelům lze použít i hodnoty HbA1c – glykovaného hemoglobinu. [41]

Diagnózu nelze stanovit na základě glykosurie ani intravenózního glukózového tolerančního testu a také nelze využít výsledky získané měřením glykemie glukometrem. [41]

Diagnózu můžeme potvrdit na základě jednoho z rovnocenných diagnostických kritérií:

Pro diabetes nasvědčuje:

- přítomnost klasických příznaků cukrovky a náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l
- glykemie na lačno $\geq 7,0$ mmol/l
- glykemie ve 120. minutě oGTT $\geq 11,1$ mmol/l
- HbA1c $\geq 4,8$ %

pro poruchu glukózové homeostázy svědčí:

- glykemie na lačno $\geq 5,6$ mmol/l a $\leq 6,9$ mmol/l
- glykemie ve 120. minutě oGTT $\geq 7,8$ mmol/l a $\leq 11,0$ mmol/l
- HbA1c $\geq 3,9$ % a $\leq 4,7$ % [41]

Stanovení náhodné glykemie

Krevní odběr se provádí kdykoliv během dne bez ohledu na příjem potravy.

Stanovení glykemie na lačno

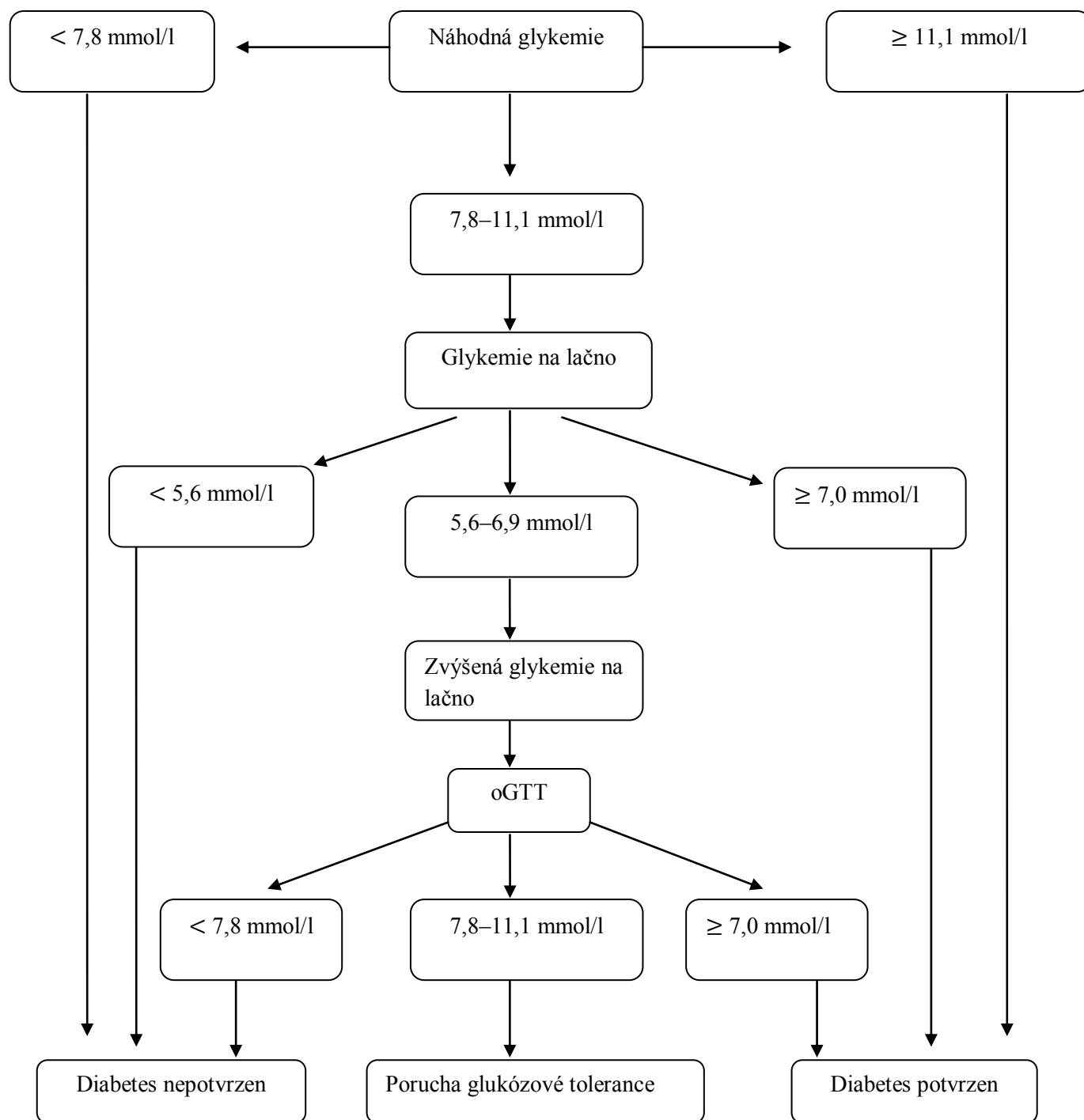
Stanovení glykemie vychází z poznatků, že glykemie po požití jídla stoupá a následně se vrací do normálních hodnot. Z tohoto důvodu se doporučuje 2–3 dny před odběrem konzumovat stravu s minimálním příjmem sacharidů a 12 hodin před odběrem krve nejíst. Odběr je vhodné provést mezi 7–8 hodinou ránní.

Orální glukózový toleranční test (oGTT)

Tři dny před testem pacient neomezuje příjem sacharidů a vykonává obvyklou tělesnou zátěž. Po 10–16hodinovém lačnění se odebere vzorek krve na lačno a poté vypije pacient 75 g glukózy ve 250–300 ml čaje nebo vody během 5–10 minut. Dávka glukózy u dětí je 1,75 g/kg ideální hmotnosti, maximálně však 75 g. Další odběry krve se provádějí v 60. a 120. minutě po zátěži glukózou.

Kromě výše uvedeného způsobu oGTT se může provádět také podrobnější vyšetření tzv. glykemická křivka, kdy se krev odebírá zpravidla ve 30 minutových intervalech.

Vyšetřovací postup při stanovení glykemie



Obrázek 4. Vyšetřovací postup při stanovení glykemie. Podle [41]

3 Léčba diabetes mellitus

Cílem celkové péče o nemocného trpící diabetem je umožnit nemocnému plnohodnotný aktivní život, který se kvalitativně a kvantitativně blíží co nejvíce normálu.

Léčba každého diabetika má vždy obsahovat nefarmakologická opatření, ke kterým patří dieta a fyzická aktivita, avšak s ohledem na daný typ diabetu, přítomnost přidružených komplikací, věk a hmotnost. Farmakologická léčba je odlišná u diabetu 1. a 2. typu. Diabetes 1. typu vyžaduje od počátku léčbu inzulinem, zatímco u diabetu 2. typu se začíná nefarmakologickou léčbou. Není-li poté dosaženo správné kompenzace, přechází se k léčbě perorálními antidiabetiky (PAD), jestliže není ani poté dosaženo správné kompenzace, je potřeba zahájit léčbu inzulinem. [23, 41, 49]

3.1 Léčba diabetes mellitus 1. typu

Léčebný plán má být stanoven individuálně tak, aby byla dosažena optimální kompenzace diabetu s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného. Správná léčba dospělého diabetika má vést k dosažení léčebných cílů. [9]

Léčebný plán zahrnuje:

- dietní režim
- změnu životního stylu
- edukace pacienta a členů rodiny (zejména u dětských diabetiků)
- stanovení léčebných cílů a zaučení pacienta v selfmonitoringu
- farmakologická léčba diabetu a dalších přidružených nemocí
- psychosociální péče [9, 23, 53]

Zásady léčby inzulinem u diabetu 1. typu

1. Léčba se provádí humánními inzuliny nebo inzulinovými analogy, k jejichž podávání se využívají aplikátory inzulinu.
2. Počet dávek je volen tak, aby zajistil co nejlepší kompenzaci diabetu a přitom se sladil s denním režimem pacienta.
3. Velikost jednotlivých dávek je třeba stanovit individuálně, musí se soustavně hodnotit spolu s klinickým obrazem pacienta a jeho tělesnou hmotností. Obecně je zapotřebí volit co nejnižší účinné dávky inzulinu.
4. Úspěšnost léčby nezávisí na druhu použitého inzulinu, ale spíše na volbě inzulinového režimu, edukaci nemocného a jeho spolupráci.
5. Součástí léčby inzulinem je provádění selfmonitoringu glykemií.

6. Při neuspokojivé kompenzaci je třeba vyzkoušet konvenční léčbu různými druhy inzulínu včetně inzulínových analogů a zvolit takovou kombinaci, která vede ke zlepšení kompenzace diabetu.
7. Při selhání konvenční léčby inzulínem u trvale neuspokojivě kompenzovaného diabetika je možné vyzkoušet efekt léčby inzulínovou pumpou.
8. Bezprostřední stav kompenzace diabetu 1. typu je závislý i na nefarmakologických opatřeních, především na fyzické aktivitě a dietním režimu, které mají být sladěny s léčbou inzulínem.
9. Dlouhodobé výsledky léčby diabetika 1. typu jsou podmíněny komplexním přístupem a nejsou proto závislé jen na léčbě inzulínem. [9, 23, 53]

3.2 Léčba diabetes mellitus 2. typu

Cílem je dosáhnout cílových hodnot glykemií jakýmkoli způsobem, ideálně při nepřítomnosti závažných hypoglykemií a bez hmotnostních přírůstků (případně s hmotnostním úbytkem). Léčba by měla být agresivní, s kontrolou HbA1c každé 3 měsíce, a opakovanou revizí režimových opatření, dokud není dosaženo HbA1c pod 4,5 % (pod 45 mmol/mol^{4,5}) u osob s nízkým rizikem nežádoucích příhod (tj. bez závažných přidružených chorob a zejména u krátce trvajících diabetu). Avšak u osob s přidruženými závažnými chorobami, u nichž hypoglykemie zvyšují riziko komplikací, postačuje cílová hodnota HbA1c do 6,0 % (do 60 mmol/mol). Po dosažení cílových hodnot HbA1c je minimální frekvence kontrol 1x za 6 měsíců. K osobám s nízkým rizikem se řadí pacienti s krátce trvajícím diabetem, bez cévních změn a s výchozími hodnotami glykovaného hemoglobinu do 7,0 % (do 70 mmol/mol). Cíle léčby by měly být vždy stanoveny individuálně. Léčebný plán má být navržen tak, aby se dosáhlo optimální kompenzace diabetu co nejdříve po stanovení diagnózy s přihlédnutím k věku, zaměstnání, fyzické aktivitě, přítomnosti komplikací, přidruženým chorobám, sociální situaci a osobnosti nemocného. [10, 23, 54]

Léčebný plán zahrnuje:

- dietní režim
- změnu životního stylu
- stanovení individuálních cílů (glykemie, HbA1c, hmotnost, krevní tlak, krevní tuky)
- edukace pacienta a členů rodiny
- selfmonitoring pacienta s příslušnou edukací úprav režimu
- farmakologická léčba diabetu a dalších přidružených nemocí
- psychosociální péče [10, 23, 54]

⁴ mmol/mol – milimol glykovaného hemoglobinu na mol hemoglobinu

⁵ mol – základní fyzikální jednotka látkového množství

Farmakologická léčba

První volbou léčby je monoterapie PAD, pokud tato léčba nevede k dosažení požadované kompenzace, je třeba zvolit jednu z variant kombinované terapie PAD nebo i inzulinem. Hodnota HbA1c kolem 5,3 % je obvyklou hranicí, kdy se reviduje léčba, zvyšují dávky antidiabetik nebo se upravuje jejich kombinace včetně inzulinu. [10, 54]

Cíle léčby mají být vždy stanoveny individuálně se zřetelem ke stavu pacienta a přítomnosti přidružených nemocí. Inzulin se přidává k monoterapii či ke kombinaci PAD, ale zpravidla se doporučuje léčba inzulinem tehdy, pokud není uspokojivá kompenzace při dvojkombinaci PAD. [10, 54]

4 Kompenzace diabetu

Kompenzaci diabetu posuzujeme podle klinických a biochemických ukazatelů. Tímto rozumíme metabolickou kompenzací diabetu vyrovnanost metabolismu glukózy, kterou hodnotíme podle výše glykemie a ukazatelů dlouhodobé kompenzace – HbA1c (glykovaný hemoglobin). Důležité je také vzít v úvahu další veličiny, které mají vztah k rozvoji komplikací, a to jsou krevní tlak, sérové lipidy, hmotnost a denní dávka inzulínu. [41]

Cílové hodnoty v léčbě pacienta s diabetem vycházejí z doporučení České diabetologické společnosti, které uvádí tabulka 1. Tyto cílové hodnoty jsou odvozeny z experimentálních a klinických studií, které dokazují, že pouze hodnoty uvedené oblasti účinně brání vzniku a progresi komplikací. [9, 41]

Tabulka 1. Cíle léčby nemocného s diabetem. [9, 41]

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA1c (%)* Glykemie v žilní plasmě na lačno/před jídlem (mmol/l) Hodnoty glykemie v plné kapilární krvi (selfmonitoring): na lačno/před jídlem (mmol/l) postprandiální (mmol/l)	 < 4,5 (< 6,0) ≤ 6,0 (< 7,0) 4,0–6,0 (< 8,0) 5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg) při proteinurii nad 1 g/d u DM 2. typu či mikroalbuminurii u DM 1. typu	 < 130/80 < 125/75
Krevní lipidy celkový cholesterol (mmol/l) LDL cholesterol (mmol/l)** HDL cholesterol (mmol/l): muži / ženy triglyceridy (mmol/l)	 < 4,5 < 2,5 > 1 / > 1,2 < 1,7
Body mass index*** Obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	 19–25 < 80 / < 94
Celková dávka inzulínu/d na 1 kg hmotnosti (IU)	< 0,6

- * *HbA1c – glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 4 %*
- ** *U diabetiků po kardiovaskulární příhodě – LDL cholesterol pod 2,0 mmol/l*
- *** *U nemocných s nadváhou a obezitou je cílem trvalá redukce hmotnosti o 5–10 %*
- () *V závorce jsou uvedeny doporučené hodnoty pro diabetiky s vysokým kardiovaskulárním rizikem, tyto cílové hodnoty je vhodné stanovit individuálně*

4.1 Glykovaný hemoglobin HbA1c

Glykovaný hemoglobin je látka, která vzniká v organismu neenzymatickou reakcí, tzv. glykací, mezi hemoglobinem – červené krevní barvivo a glukózou. Pro svůj vztah k riziku komplikací je dnes považován za nejdůležitější parametr kompenzace diabetu. [16, 41]

4.1.1 Význam

Hodnota HbA1c poskytuje nepřímou informaci o průměrné hladině cukru v krvi v časovém období přibližně tří až čtyř měsíců. Délka období odpovídá biologickému poločasu přežívání erytrocytů – červených krvinek. Hodnota HbA1c odráží hodnoty glykemie za celé toto období před provedením odběru krve. [16, 41]

Stanovení HbA1c je vyšetření, které umožňuje posoudit dlouhodobou kompenzaci diabetu, a to za poslední 3–4 měsíce nazpět ode dne odběru. Hodnoty glykemie kolísají nejen u diabetiků, ale také i u zdravých osob. Toto kolísání závisí na mnoha faktorech, nejčastějšími jsou příjem potravy a fyzická zátěž. Domácím měřením glykemie glukometrem zjistí pacient pouze momentální stav hladiny cukru v krvi. Tento aktuální stav může poté ovlivnit dodržováním životosprávy. Na rozdíl od tohoto měření, výsledek měření HbA1c zkusit nelze a odráží tak schopnost nemocného dodržet základní pravidla diety a životosprávy. [16, 41]

4.1.2 Interpretace výsledků

Je nutné si uvědomit, že četnější hypoglykemie mohou hladinu glykovaného hemoglobinu snížit a maskovat tak vliv hyperglykemií. Hodnotu HbA1c je nutno hodnotit v kontextu glykemických profilů. Existuje také řada onemocnění, která mohou ovlivnit hodnotu HbA1c. [41]

Falešně nízké hodnoty glykovaného hemoglobinu se nachází u stavů spojených se zkrácením přežívání erytrocytů, například při hemolytické anémii. Naopak je tomu u falešně zvýšených hodnot, zde jsou typické stavy s prodlouženou životností erytrocytů, například při anémii z nedostatku železa nebo urémii. K ovlivnění dochází také za přítomnosti bilirubinu, který snižuje a lipidů, které zvyšují koncentraci glykovaného hemoglobinu. [41]

Četnost vyšetření HbA1c závisí na typu diabetu, použité léčbě a aktuální kompenzaci. U pacientů s diabetem 1. typu na intenzifikované inzulínoterapii (podání inzulínu způsobem, který napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu) se provádí kontrola každé 3 měsíce, u diabetu 2. typu se kontrola provádí každých 6, popřípadě 12 měsíců. Frekvence kontrol HbA1c je pouze orientační. O četnosti měření HbA1c rozhoduje vždy lékař, který ke každému pacientovi přistupuje individuálně v závislosti na dynamice a vývoji jeho onemocnění. Proto se při zhoršení zdravotního stavu a předpokládané dekompenzaci diabetu odběr krve na HbA1c provádí častěji. [16, 41]

U zdravého člověka netrpícího diabetem se hodnoty HbA1c pohybují v rozmezí 2,8–4,0 % (28–40 mmol/mol). U diabetika se za výbornou kompenzaci považuje hodnota do 4,5 % (45 mmol/l), uspokojivá kompenzace v rozmezí 4,5–6,0 % (45–60 mmol/l) a neuspokojivá kompenzace hodnoty nad 6,0% (60 mmol/l). [16]

Hladiny HbA1c sice odrážejí průměrné hodnoty glykemie, ale absolutní hodnoty vyjádřené číselně se **nekryjí**.

Průměrnou glykemií (mmol/l) z hodnot HbA1c můžeme spočítat podle studie ADAG (HbA1c Derived Average Glucose Study, 2008) podle následujícího vzorce: [41]

$$\text{průměrná glykemie} = 1,583 \times [0,915 \times \text{HbA1c (\%; IFCC)} + 2,15] - 2,52$$

nebo

$$\text{průměrná glykemie} = 1,583 \times \text{HbA1c (\%; DCCT)} - 2,52$$

Orientační hodnoty, které si vzájemně odpovídají, udává následující tabulka 2.

Tabulka 2. Hladiny HbA1c a odpovídající hodnoty průměrné glykemie. [41]

HbA1c (\%; IFCC)	HbA1c (\%; DCCT)	Průměrná glykemie (mmol/l)
4,5	6	7
5,3	7	8,61
6,5	8	10,1
7,3	9	11,7
8,1	10	13,3

4.1.3 Hodnocení HbA1c

Při stanovení glykovaného hemoglobinu jsou v současné době celosvětově využívány dvě metodiky s rozdílnou kalibrací, které se v jednotlivých zemích liší.

Hodnocení podle DCCT – Diabetes Control and Complication Trial

Na počátku 90. let byla definována referenční metoda – boronátová chromatografie a ustáleny cílové hodnoty na základě výsledků studie DCCT.

Na území Ameriky a v řadě evropských zemí je nadále používáno hodnocení podle DCCT – Diabetes Control and Complication Trial, kde jsou hodnoty glykovaného hemoglobinu numericky vyšší. Toto hodnocení bylo dříve používáno také v ČR. Horní hranici normy 4 % glykovaného hemoglobinu podle kalibrace IFCC odpovídá hodnota 5,8 % podle kalibrace DCCT. Hodnotě optimální kompenzace 4,5 % podle IFCC pak odpovídá hodnota 6,2 % podle DCCT a hodnotě 5,3 % podle IFCC odpovídá přibližně hodnota 7 % podle DCCT. [13, 41]

Hodnocení podle IFCC – International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

V roce 2001 byla definována nová referenční metoda, která využívá štěpení hemoglobinu na peptidy a následné měření vykovaných a nevykovaných forem pomocí HPLC/MS – vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s hmotnostní spektrometrií nebo alternativně HPLC/CE – vysokoúčinná kapalinová chromatografie v kombinaci s kapilární elektroforézou. [41]

V roce 2004 vzniklo doporučení, které přijalo tuto referenční metodu IFCC jako nový standard pro kalibraci měřicích systémů pro HbA1c. [41]

V České republice od 1. 1. 2004 platí hodnocení podle IFCC a hodnoty jsou vyjádřeny mmol/mol – milimol glykovaného hemoglobinu na mol hemoglobinu.

Vzájemný přepočet hodnot HbA1c standardizovaných podle DCCT a IFCC [16, 41]

Hodnoty vyjádřené v procentech

$$\text{HbA1c (DCCT; \%)} = 0,915 \times \text{HbA1c (IFCC; \%)} + 2,15$$

$$\text{Hb1Ac (IFCC; \%)} = [\text{HbA1c (DCCT; \%)} - 2,15] / 0,915 = [\text{HbA1c (DCCT; \%)} - 2,15] \times 1,093$$

Hodnoty podle IFCC v mmol/l

$$\text{Hb1Ac (IFCC; mmol/l)} = \text{Hb1Ac (IFCC; \%)} \times 10$$

DCCT	IFCC (mmol/mol)	IFCC %
4	20	2.0
4.5	26	2.6
5	31	3.1
5.5	37	3.7
6	42	4.2
6.5	48	4.8
7	53	5.3
7.5	58	5.8
8	64	6.4
8.5	69	6.9
9	75	7.5
9.5	80	8.0
10	86	8.6
10.5	91	9.1
11	97	9.7
11.5	102	10.2
12	108	10.8
12.5	113	11.3
13	119	11.9

Zdraví lidé: 26-42 mmol/mol

ČDS: výborná kompenzace <45 mmol/mol

ADA doporučení: <7,0 % (DCCT)

ISPAD doporučení: <58 mmol/mol

ČDS: upokojivá kompenzace <60 mmol/mol

Obrázek 5. Přepočty hodnot HbA1c. Upraveno podle: [2]

4.2 Glykemie

K posouzení správné kompenzace diabetu nestačí pouze jedno vyšetření glykemie na lačno, je zapotřebí zhodnotit denní glykemický profil. Správná kompenzace neznamená, že průměrné hodnoty glykemií se pohybují v určitém rozmezí, ale důležité je, aby glykemie byla vyrovnaná a nekolísala mezi hyperglykemií a hypoglykemií. [41, 49]

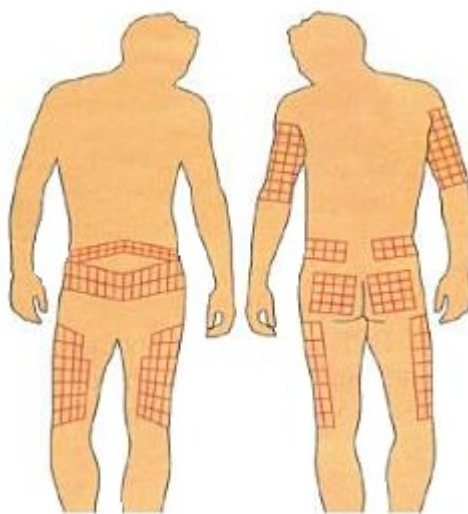
Normální hodnoty glykemie v kapilární krvi na lačno se pohybují mezi 3,5 a 5,5 mmol/l. Doporučené hodnoty u pacientů s diabetem by neměly přesáhnout 6,0 mmol/l. Individuálně se tolerují hodnoty do 7,0 mmol/l. [41, 49]

Stanovení glykemie v kapilární krvi si provádí pacient sám pomocí glukometru.

5 Technické pomůcky k aplikaci inzulínu

Inzulín se dodává buď v lahvičkách po 10 ml, nebo ve speciálních bombičkách pro dávkovače nebo pumpy o objemu 3,0 ml (penfily, patrony, zásobníky). Koncentrace inzulínu ve firemních přípravcích je 100 IU/ml. Inzulín se dlouhodobě skladuje v ledničce při teplotě +2 až +8 °C. Lahvičku nebo náplň, ze které je inzulín aplikován, lze uchovávat při pokojové nebo tělesné teplotě po dobu několika týdnů. Obvyklá doba, za níž výrobci ručí, je 6–8 týdnů. Inzulín nesmí zmrznout a nesmí být vystavován vysokým teplotám, slunečnímu záření a otřesům. [27, 41, 49]

Inzulín se podává obvykle subkutánně (do podkoží), doporučuje se aplikace do břicha, paží, stehen a hýždí s plánovaným střídáním míst vpichu, aby se zabránilo vzniku ztvrdnutí podkoží neboli lipodystrofii. Z důvodu různé rychlosti absorpce inzulínu je vhodné při několika denních dávkách píchat inzulín ve stejnou denní dobu do stejné oblasti. Inzulín se nesmí podávat do předloktí, zde je rychlost absorpce velmi nepravidelná. [41, 49]



Obrázek 6. Volba místa vpichu inzulínu. Převzato z: [49]

5.1.1 Inzulínové stříkačky

Inzulínové stříkačky se běžně používají v nemocnicích při dočasné aplikaci inzulínu anebo u starších pacientů, kteří jsou na ně zvyklí a nezvládají přechod na dávkovače inzulínu. Používají se stříkačky se zatavenou jehlou určené k aplikaci inzulínu o koncentraci 100 IU/ml. Stříkačka je označena znakem U100, má obsah 1 ml a je rozdělena na 100 dílků, nebo má obsah 0,5 ml a je rozdělena na 50 dílků. Každý dílek odpovídá 1 j inzulínu. [27, 41, 49]



Obrázek 7. Jednorázové stříkačky. Převzato z [27]

5.1.2 Dávkovače inzulínu

Inzulínová pera slouží k jednorázovému nebo opakovanému použití. Jedná se o aplikátory, které pacient s diabetem může trvale nosit u sebe. Jako náplně se využívá předplněných zásobníků. Po vložení zásobníku do dávkovače se nasadí jehlička, odstříkne se vzduch z jehly a pero je připraveno k použití. Otáčením koncové části inzulínového pera si pacient nastaví dávku inzulínu a stlačením pístu je inzulín injikován. [25, 41]

Inzulínová pera byla poprvé uvedena na trh v roce 1980 a jejich počet od této doby stoupá. Dnes se uvádí, že v Evropě si aplikuje inzulín pomocí inzulínového pera 80–90 % diabetiků, zatímco v USA je to jen kolem 15 % pacientů. [47]

U nás jsou inzulínová pera stejně jako inzulínové stříkačky hrazena zdravotními pojišťovnami a jsou předepisována diabetologem. Na našem trhu je k dispozici několik typů inzulínových per. Každá z firem dodávající inzulín v zásobnících dodává také svá vlastní inzulínová pera. [25]

Pro upřednostňování inzulínových per před inzulínovými stříkačkami existuje celá řada důvodů. Podle prováděných výzkumů u 60–80 % diabetiků, kteří používají klasické stříkačky, dochází k chybám v dávkování inzulínu, tj. předávkování nebo poddávkování. Jedná se většinou o starší pacienty a pacienty se zhoršeným zrakem. U inzulínových per, která mají výrazný displej a slyšitelné kliknutí při nastavování dávky, nedochází k chybnému dávkování. Jsou také přesnější při podávání malých dávek inzulínu. Při používání ultratenkých jehel je vpich téměř bezbolestný, na rozdíl od inzulínových stříkaček, kdy docházelo k otupení hrotu jehly, z důvodu propichování vršku lahvičky s inzulínem. [55]

Tabulka 3. Porovnání inzulínových stříkaček a per. [55]

Inzulínové stříkačky		Inzulínová pera	
Výhody	Nevýhody	Výhody	Nevýhody
dostupnost	nutnost natáhnout inzulín	jednoduchá obsluha, není nutné uchovávat v lednici	nelze libovolně mixovat inzulíny rozdílných vlastností
levnější	nutnost mít u sebe stříkačku a inzulín	není nutné natahovat inzulín z lahvičky	k zatlačení knoflíku a aplikaci dávky je zapotřebí určitá síla
naplnitelné	horší čitelnost stupnice při postižení zraku	dávku lze lehce nastavit	vyšší cena
lze použít různé typy inzulínu	problémy s manipulací u osob s horší motorikou	lze použít u osob s horším zrakem a motorikou	některým lidem vadí, že nevidí ubývání inzulínu v zásobníku
lze mixovat různé typy inzulínu		nedochází k plýtvání inzulínem	

Podle způsobu aplikace inzulínu rozlišujeme:

A. Invazivní metody

1. Jehlová pera – inzulín je aplikován do podkoží jehlou

a) Naplnitelná pera

Při volbě tohoto aplikátoru je potřeba mít na paměti, že každý z výrobců inzulínu přichází na trh se specifickým aplikátorem, který je kompatibilní pouze s danými inzulíny. [55]



Obrázek 8. NovoPen 4 – jehlové pero. Převzato z: [40]

b) Jednorázová (předplněná) pera

Tento typ inzulínového pera již v sobě obsahuje konkrétní typ jednosložkového nebo premixovaného inzulínu.



Obrázek 9. FlexPen – předplněné pero. Převzato z: [18]

2. Katetrová pera

Na zásobník je místo jehly nasazen katétr, který je zakončen křídlovou jehlou zavedenou do podkoží břicha, hýždě nebo paže. Na tento dávkovač nahlížet jako na ručně ovládanou inzulínovou pumpu. [27]

B. Neinvazivní metody

1. Bezjehlové (proudové) injektory (tryskové aplikátory, tryskové vstřikovače inzulínu)

Injektory pracují na principu aplikace tenkého proudu inzulínu do podkoží pod vysokým tlakem, bez použití jehly. Hnacím tlakem jsou zásobníky s CO_2 . Každou dávku inzulínu je třeba před aplikací zvlášť připravit. Proražení kůže tryskem bývá bolestivější než vpich soudobými velmi tenkými jehlami. [27, 55]



Obrázek 10. Vitajet – bezjehlový injektor. Převzato z: [19]

2. Inhalační dávkovače

Tato aplikační cesta je ze všech zmíněných způsobů nejznámější a nejvíce prozkoumaná. Plicní sklípky mají tenkou membránu s velmi dobrým prokrvením, což jsou velmi dobré podmínky pro vstřebávání léků. Výsledky studií naznačují, že touto aplikací lze dosáhnout kontrolu glykemie srovnatelnou se subkutánním podáním. Prvním typem inhalačního inzulínu byla Exubera, která byla v roce 2006 schválena k používání, avšak kvůli nedostatečné odezvě trhu byla její distribuce ukončena. Vývoj dalších produktů byl také pozastaven. [27, 55]



Obrázek 11. Exubera – inhalační dávkovač. Převzato z:[34]

5.1.3 Inzulinové pumpy

Kontinuální subkutánní léčba inzulínem (CSII), neboli léčba inzulinovou pumpou byla zavedena do praxe v sedmdesátých letech 20. století. Jedná se o léčbu, která ze všech uvedených způsobů aplikace inzulínu nejvíce napodobuje fyziologickou sekreci inzulínu a dovede zajistit glykémii blízkou normálním hodnotám. [22, 41]



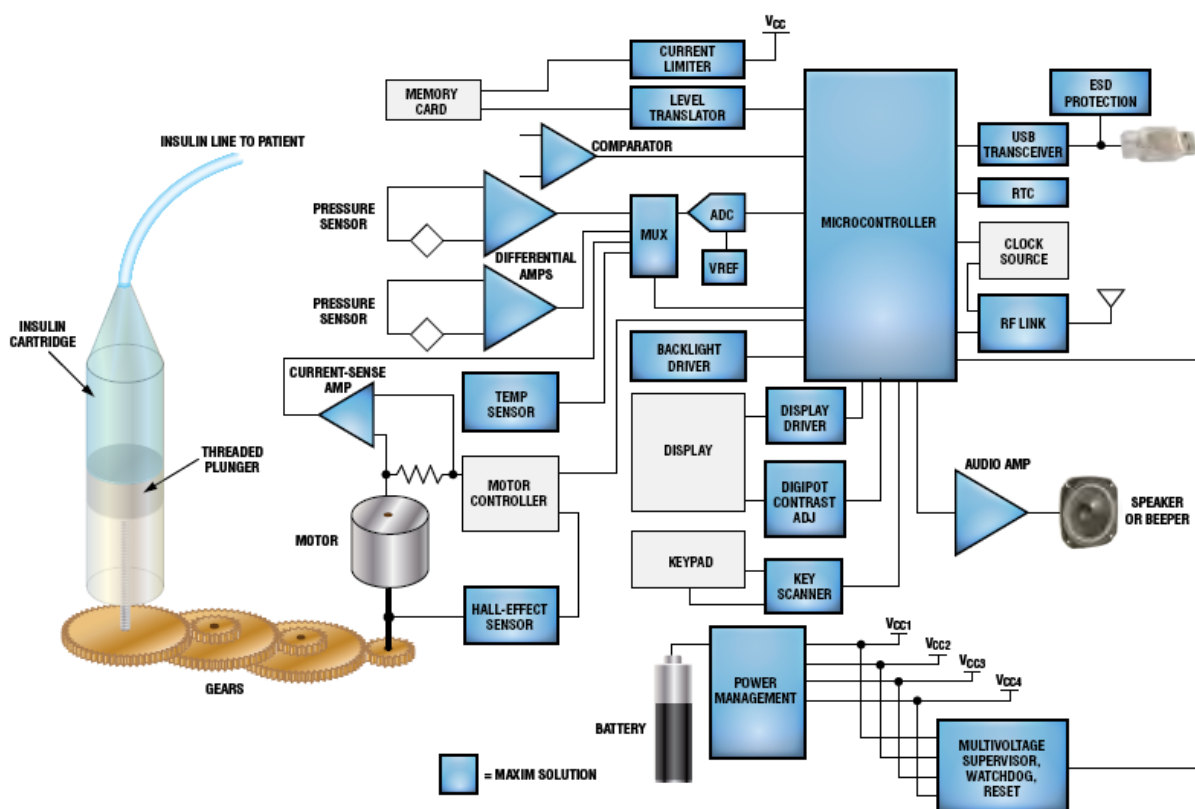
Obrázek 12. Inzulinová pumpa Medtronic Paradigm Veo. Převzato z: [31]

Inzulínová pumpa pracuje v režimu bazal-bolus – tzn., že trvale podává bazální dávku inzulínu po celých 24 hodin podle individuálně naprogramovaných potřeb pacienta. Pacient si může přidat bolusovou dávku inzulínu ke stravě v potřebné velikosti a v čase. Bolusy může využívat také k úpravě kompenzace podle aktuální kontroly glykémie pomocí glukometru. Přístroje nabízejí využití různých nastavení bazální dávky, například pro pracovní den, víkend, sport apod. V případě podání bolusu může pacient využít rozložený bolus, kdy je tato dávka aplikována kontinuálně v průběhu několika hodin. Tato léčba je mnohem flexibilnější naproti standardnímu inzulínovému režimu. [25, 35, 44]

Hlavní výhody léčby inzulínovou pumpou jsou v možnosti jemného kontinuálního dávkování inzulínu. Za normálních skutečností se z břišní slinivky uvolňuje inzulín v malém množství během celého dne, jelikož glykémie musí být stálá i v době klidu a nalačno, kdy si tělo vyrábí cukr z vlastních tělesných zásob. Podobně funguje inzulínová pumpa, která v daných intervalech vydává do podkoží mikrodávky inzulínu podle toho, jak je naprogramována bazální dávka inzulínu v množství jednotek za hodinu. Tato dávka se dá na rozdíl od píchání inzulínu regulovat velmi jemně, většinou po 0,1 jednotky za hodinu. Velká část inzulínových per a inzulínových stříkaček dává inzulín po jedné jednotce. Jemné dávkování inzulínu inzulínovou pumpou umožňuje předcházet hypoglykemiím, které vedou ke zmatenosti pacienta nebo k bezvědomí. [21, 22, 35]

Moderní inzulínová pumpa je elektronický přístroj velikosti kreditní karty, který váží kolem 100 g. Obsahuje zásobník inzulínu, mechanické zařízení – vlastní pumpu a motorek, elektronické zařízení včetně zdroje energie. Dále jsou vybaveny čidlem pro měření hladiny glukózy a mikropočítačem, který podle hodnot glykémie nastavuje parametry infúze. Tímto se zabraňuje kolísání glykémie od hypoglykemických až po hyperglykemické hodnoty. Sníží se také i celkové množství dodávaného inzulínu. Jsou vybaveny akustickými a vibračními alarmy, které zvyšují bezpečnost léčby. Některé z nich mají i funkci pro výpočet korekčních bolusů. [22, 25, 42]

Zásobník inzulínu musí pacient naplnit manuálně. Natažení inzulínu do zásobníku vyžaduje zručnost pacienta, jelikož je nutné zásobník naplnit bez vzduchových bublin, aby posléze nedocházelo k výpadku dodání inzulínu. [25]



Obrázek 13. Elektronické schéma inzulinové pumpy. Převzato z: [35]

Popis a vlastnosti jednotlivých částí inzulinové pumpy:

(Pro příklad byla vybrána inzulinová pumpa Accu-Chek D-TRON plus, jednotlivé části pumpy se mohou od ostatních výrobců pump nepatrně lišit.)

1. Pohybový trn s teleskopickým designem

- bezdotykové ovládání, automatické nastavení a vrácení pozice pro snadné ovládání a vložení zásobníku

2. Adaptér

- jednostranně propustná membrána umožňuje pouze tok inzulinu z pumpy, gumové těsnění znemožňuje průnik do vnitřního prostoru

3. Ovládací tlačítka

- vystouplé kroužky okolo tlačítek umožňují snadnou lokalizaci tlačítek i přes oblečení

4. Baterie

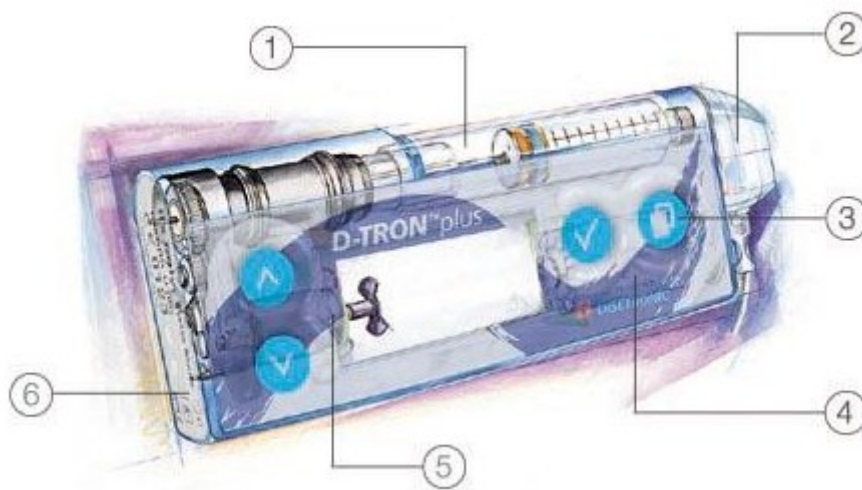
- lithiový zdroj je vybaven membránou, která vyrovnává vnitřní a vnější tlak a zajišťuje vodotěsnost

5. Motor

- motor funguje tiše, bez cvakání a přesně dávkuje inzulin od 0,005 do 1,250 jednotek za každé 3 minuty

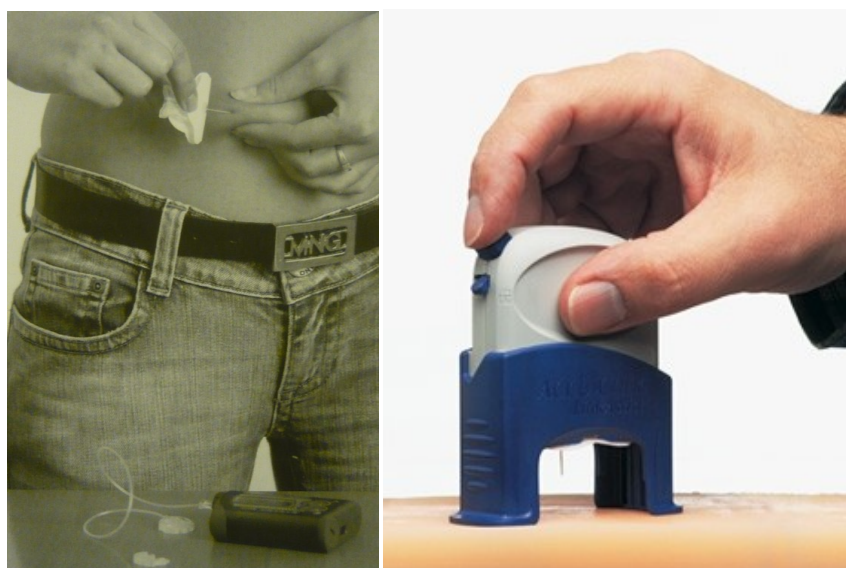
6. Infračervený port

- infračervené rozhraní umožňuje komunikaci mezi pumpou D-TRONplus a počítačem [32]



Obrázek 14. Schéma inzulinové pumpy Accu-Chek D-TRON plus. Převzato z: [32]

Inzulinovou pumpou je podáván inzulin prostřednictvím kanyly (infuzního setu), která je ukončena tenkou kovovou jehlou nebo teflonovou jehlou, která může být pro zavedení kolmého vpichu nebo vpichu pod úhlem a zavedena do podkoží břicha, paže, hýždí nebo stehna. Tato kanyla se zavádí ručně nebo pomocí zaváděcího nástroje, toto zavedení je snadné a bezbolestné. K dispozici jsou rozpojovací nebo nerozpojovací sety o různé délce. [22, 27, 43]



Obrázek 15. A) Ruční zavedení kanyly. Převzato z: [43] B) Zaváděcí nástroj. Převzato z: [1]

Kanyla se zavádí po lokální dezinfekci místa vpichu, kde je ponechána 2–3 dny kovová kanyla, 3–5 dní teflonová kanyla. Zásobník pacient vyměňuje současně s kanylou. [43]

Je nutná každodenní potřebná kontrola místa vpichu, funkčnosti infuzního setu popřípadě pumpy, z důvodu možných komplikací. Při přerušení dodávky inzulínu – k němuž může dojít z různých příčin – neprůchodná jehla, zalomená kanyla, zánětlivé nebo alergické projevy v místě vpichu, únik inzulínu ve spojích, vzduchová bublina v kanyle, slabá baterie pumpy nebo technická závada pumpy. Pokud by nedošlo k odstranění těchto příčin, je pacient ohrožen rozvojem hypoglykemie, hyperglykemie či ketoacidózy. [27, 41, 44]

Pacient musí mít k dispozici spotřební materiál k inzulínové pumpě: jednorázové sety, baterie, zásobníky inzulínu a další nezbytné pomůcky podle typu pumpy např. pás a pouzdro na ruku nebo břicho apod. Samozřejmým předpokladem je vybavení glukometrem, testovacími proužky a lancetami. [27, 41]

5.1.4 Jiné způsoby aplikace inzulínu

Transdermální aplikace

a) Náplast

Prvním dostupným systémem na principu transdermální náplati je Altea Therapeutics PassPort, který v dosavadních klinických testech prokázal rychlé a kontrolované transdermální vstřebávání inzulínu. PassPort systém využívá extrémně krátkého cíleného působení tepelné energie, kterým vytvoří v kůži stovky kanálků nebo mikropór. [55]

b) Iontoforéza

Vychází z koncepce transdermální aplikace proteinů za pomoci přímého elektrického proudění. Působením slabého elektrického proudu dochází k zesílení pasivní absorpce iontů léčiva do kůže a okolních tkání. Studie na zvířatech naznačují, že by se tímto způsobem mohla pokrýt potřeba bazálního inzulínu. [55]

c) Nízkofrekvenční ultrazvuk

Působení nízkofrekvenčního ultrazvuku zvyšuje propustnost kůže pro makromolekuly. Zatím se předpokládá, že hodinové působení sonoforézou 3x denně umožnilo vstřebání denní dávky inzulínu kolem 36 U z transdermální náplasti. [55]

d) Transferzomy

Jsou liposomy, které jsou flexibilní a jsou schopny projít póry o mnohem menším průměru. Po naplnění těchto transferzomů inzulínem a po jejich následném nanesení na neporušenou kůži dochází k snížení hladin glykemie s biologickou účinností zhruba na úrovni 50 % klasického podkožního podání. Aplikace na plochu cca 40 cm² by mohla pokrýt potřebu bazálního inzulínu. [55]

Intranazální aplikace

Systémy pro tuto aplikaci obsahují látky zesilující permeabilitu inzulinu na hodnoty kolem 8–15 %. Nežádoucím účinkem je však podráždění sliznice. [55]

Bukální aplikace

Bukální sliznice má velmi bohaté krevní zásobení a výhodou je, že se inzulin vyhne destrukci způsobenou first-pass metabolismem. Menší studie účinnost této aplikace potvrdily, ale nezabývaly se otázkami vedlejších účinků a bezpečnosti této aplikace. [55]

Orální aplikace

Biologická dostupnost inzulinu je velmi omezena vzhledem k velikosti a hydrofilním vlastnostem jeho molekuly. Proto nedovede rychle prostoupit střevní bariérou a podléhá enzymatické a chemické zkáze. Do systémové cirkulace proto vstoupí pouze 0,5 % podané dávky inzulinu. Vědci se snaží tuto nízkou biologickou dostupnost zvýšit. [55]

6 Kontinuální monitorace krevní glykemie

Kontinuální monitory slouží k zjišťování koncentrace glukózy v organismu. Tento způsob monitorace nese označení kontinuální, ve skutečnosti však dochází k měření intermitentnímu a monitor poskytuje průměrnou hodnotu měřené veličiny za určitý interval (1–5 min) podle typu přístroje. Přestože se již vžilo označení kontinuální monitorace glykemie, jde o měření koncentrace glukózy v intersticiální tekutině a ta se v reálném čase od skutečné glykemie (tedy koncentrace v krvi) může lišit. Tyto glykemie můžeme zobrazit zpětně, čehož se využívá při sledování průběhu glykemií při diagnostice lability diabetu. [21, 55]

Oproti klasickému monitoringu přenosným glukometrem podává kontinuální monitorace podstatně přesnější přehled o změnách glykemií. Monitorace umožňuje pacientům včas reagovat na kolísání glykemií úpravou léčby nebo životosprávy. [21, 55]

Využití kontinuální monitorace:

1. Jako ukazatel aktuální situace, kdy pacient systém využívá zejména:
 - k prevenci a léčbě hypoglykemií,
 - k prevenci a korekci hyperglykemií.
2. Jako zdroj podrobnějšího denního přehledu glykemií, které umožní přesnější nastavení inzulínového režimu.
3. K detekci chyb v diabetickém režimu a jejich odstranění.
4. Jako edukační nástroj umožňující pacientovi rychlejší a podrobnější vhled do zákonitosti chování glykemie. [55]

6.1 Vybrané principy využívané při konstrukci přístrojů

Přístroje pro měření glykemie jsou založeny na různých fyzikálních vlastnostech glukózy.

6.1.1 Elektrochemický princip

Základní částí přístroje je elektroda, která se zavádí cca 15 mm do podkoží, nejčastěji břicha nebo paže. Tříelektrodový senzor je pokryt vrstvou enzymu glukózooxidázy, na jejímž povrchu dochází k přeměně glukózy na kyselinu glukonovou a peroxid vodíku. Peroxid se následně rozpadá na vodík, kyslík a volné elektrony, které jsou ve formě elektrického proudu zaznamenávány na registrační elektrodě. Výsledný elektrický proud je poté v určitých intervalech (podle typu přístroje) měřen a zaznamenáván v paměťovém modulu. [55]

6.1.2 Mikrodialyzační princip

Systém využívá princip mikrodialýzy, kdy je z podkoží speciálním roztokem intersticiální tekutina vymývána a vyvedena k mimotělně umístěnému senzoru. Zde je opět na principu glukózooxidázové reakce stanovena koncentrace glukózy v krvi. [55]

6.1.3 Reverzní iontoforéza

Elektrický proud probíhající mezi dvěma elektrodami, které jsou přiloženy na kůži, přivádí intersticiální tekutinu k povrchu. Glukóza z ní přestupuje do hydrogelového polštářku obsahujícího glukózooxidázu, kde probíhá reverzní iontoforéza. Jako první byl schválen k používání přístroj GlucoWatch, avšak jen jako metoda pomocná, která nenahrazuje klasické měření. Další vývoj tohoto přístroje byl zastaven. Mezi negativa tohoto principu patřila relativně dlouhá iniciační doba (3 h), časté podráždění kůže a výpadky měření při pocení a chladu. Senzor (hydrogel) bylo potřeba měnit co 12 hodin. [55]

6.1.4 Ultrazvuk

Systémy využívají piezoelektrickou metodu získání vln o 20 kHz, které zvýší permeabilitu kůže pro intersticiální tekutinu a v ní je následně senzorem měřena koncentrace glukózy. [55]

6.1.5 Fluorescenční principy

Systémy jsou založeny na látkách měnících fluorescenční vlastnosti podle aktuálních hodnot glykemie a fluorescenční hladina je následně vyhodnocena pomocí speciálních čidel. Využitím této metody je detekce glukózy v slzách, která je v korelaci s glykemií v krvi s odstupem max. 30 minut. K tomuto účelu bylo vytvořeno čidlo umístěné v číré kontaktní čočce umožňující měření glykemie. Systém je užíván pouze experimentálně. [55]

6.1.6 Polarimetrie

Systém využívá vlastnosti glukózy otáčet rovinu polarizovaného světla. Přístroje na tomto principu jsou založeny na měření koncentrace glykózy v nitrooční tekutině, kde změny koncentrace glukózy korelují s glukózou v krvi do 5 min. [55]

6.1.7 Měření konduktivity a tepelné kapacity

Na tomto principu je založen přístroj Glucotrack. Jde o neinvazivní senzor, který je klipem přitisknut k ušnímu lalůčku. Výhodou má být jeho avizovaná kalibrace 1 krát měsíčně. Přístroj je ve fázi testování a dosud nebyla publikována žádná relevantní studie potvrzující funkčnost a přesnost. [55]

6.1.8 Viskozimetrie

Přístroj využívá změn ve viskozitě concavalinu A⁶ závislé na koncentraci glukózy intersticiální tekutiny získané mikrodialyzační sondou. [55]

6.1.9 Absorpční spektroskopie

Světlo se po kontaktu s biologickou tkání mění v proporcích odpovídajících chemickému složení příslušné tkáně. Experimentálně se používají přístroje: The Sugar Track (650, 880, 940, 1300 nm) a Sensys (750–2500 nm), které přinášejí kontinuální data z podkoží. [55]

6.2 Typy kontinuálních monitorů

Podle typu aplikace můžeme kontinuální monitory rozdělit na:

1. Transkutánní monitory
2. Mikrodialyzační sondy
3. Neinvazivní monitory

V ČR jsou dostupné systémy s měřením pomocí transkutánního senzoru, zaváděného do podkoží kolmo nebo šikmo pomocí zavaděče. Senzor pracuje na principu elektrochemického stanovení koncentrace glukózy. Využívá k tomu enzymu glukózooxidázy. Výsledkem chemické reakce je měřitelné množství elektrického proudu, jehož velikost je závislá na koncentraci glukózy v mezibuněčném prostoru. Tato koncentrace se při neměnné hodnotě glykemie v plazmě významně neliší. Při vzestupu a poklesu glykemie je mezi koncentrací v intersticiu a plazmě časové zpoždění závislé na rychlosti změn v rozsahu 10–30 minut. [6]

⁶ Concavalinu A - látka rostlinného původu z tropické rostliny *Canavalia ensiformis* patřící k lektinům. Používá se např. k stimulaci lymfocytů v laboratorních testech.

Na elektrochemickém principu pracují všechny samostatné systémy, které jsou v současné době k dispozici. Jsou to systémy DexCom 7plus, Medtronic iPro a iPro2, Medtronic Guardian Real-Time a systémy spojené s inzulinovou pumpou Paradigm X22 a X54 VEO. V Evropě je ještě k dispozici systém Abbott Freestyle Navigator. [55]

U všech přístrojů je informace o množství elektrického proudu odesílána napojeným mikrovysílačem do monitoru, ve kterém se po kalibraci na displeji zobrazuje hodnota koncentrace glukózy v mmol/l. Pouze u systému iPro a iPro2 je na senzoru připojen namísto vysílače rekordér, který ukládá načtená data, která se zobrazují po ukončení monitorovacího cyklu v počítači po spárování dat s daty z glukometru. Výhodou je časová nenáročnost a minimální potřeba edukace při použití tohoto „slepého“ monitorování, na rozdíl od ostatních systémů, které je potřeba pravidelně kalibrovat.

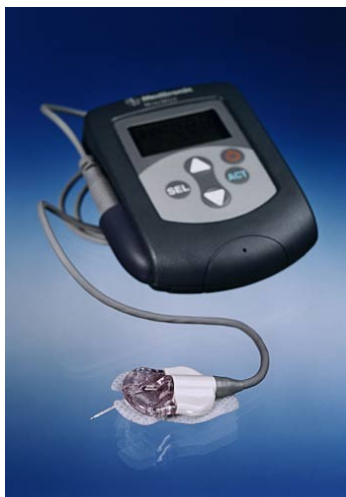
6.2.1 Transkutánní monitory

Tyto monitory dosahují v současné době dostatečné spolehlivosti, jejich výsledky však musí být kontrolovány glukometrem. Jejich životnost je obvykle po dobu 5–7 dní.

- **Systém Medtronic**

CGMS Gold – systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Tento systém od roku 2003 postupně vytlačil CGMS první generace a dnes je již nahrazován systémem Guardian, který má podobné prvky a používá stejné senzory. U tohoto systému lze hodnoty zjišťovat pouze retrospektivně pomocí počítače.



Obrázek 16. CGMS Gold. Převzato z: [39]

Guardian REAL-Time a Paradigm REAL-Time

Základní možností přístroje je zobrazení aktuální hodnoty koncentrace glukózy v intersticiální tekutině s frekvencí 5 minut. Tato hodnota je průměrem měření probíhajících v desetisekundových intervalech. Přístroj umožňuje zobrazení grafu průběhu glykemií po dobu posledních 3 a 24 hodin, což umožní pacientovi sledování trendů a pohled na změny koncentrace glukózy s větším časovým odstupem. [45, 55]

Přístroj poskytuje 288 hodnot za den v rozmezí 2,2 až 22 mmol/l. Je vybaven řadou alarmů, které upozorňují na pokles i vzestup glykemií mimo hranici, kterou si uživatel může libovolně předem nastavit. Může následně rychle reagovat na aktuální stav a tím předejít rozvoji akutních komplikací. [45, 55]

Významnou funkcí přístroje je upozornění na rychlý pokles nebo vzestup glykemie v období mezi dvěma generovanými hodnotami, tedy během 5 minut – pomocí šipek přístroj upozorňuje na možné nebezpečí rychlého poklesu nebo vzestupu hodnot. Jedna zobrazená šipka značí, že se koncentrace glukózy mění rychlostí 1,1–2,2 $\mu\text{mol/l}$ během 20 min, jsou-li zobrazeny dvě šipky, pak je rychlost změny vyšší než 2,2 $\mu\text{mol/l}$ během 20 min. [45, 55]



Obrázek 17. Paradigm REAL-Time a jeho funkce. Upraveno podle: [37]

Záznam je možno zobrazit v příslušném počítačovém programu a podrobněji analyzovat. Ke stažení dat slouží webový program CareLink personal, ve kterém jsou data přístupná z kteréhokoli místa, které mají přístup na internet. Data jsou k dispozici ve formě přehledných grafů a tabulek, kvůli snadné orientaci a možnosti odhalit příčinu nechtěných glykemických exkurzí. Tyto data si může lékař

zobrazit prostřednictvím profesionálního programu CareLink Pro. Po zadání přístupové cesty a aktualizaci dat z osobních stránek pacienta Carelink personal si následně můžeme data vytisknout nebo uložit do formátu *.pdf. Data lze selektovat podle potřeby. Systém umožňuje dokonalý přehled o průběhu léčby a monitoraci úkonů pumpy, glykemií naměřených glukometrem a glykemickou křivku z měření CGM. [45, 55]



Obrázek 18. Guardian REAL-Time System. Převzato z: [33]

Součástí systému tvoří: vlastní měřicí elektroda (senzor), vysílač (transmitter) a monitor. Rovněž je součástí komunikační stanice, jejímž prostřednictvím jsou přenášena data z monitoru do počítače, a software pro tvorbu křivek. Tímto lze zajistit přesnější vyhodnocení průběhu glykemie. [45]

- Senzor

Glukózový senzor je tenká jehlová elektroda, která se jednoduchým vpichem zavádí do podkoží. Senzor se snadno zavádí pomocí speciálního automatického zařízení tzv. Senseter.



Obrázek 19. A) Senzor. Převzato z: [36] B) Zaváděcí zařízení – Senseter. Převzato z: [24]

Po zavedení se k němu připojí kabel transmitteru GL nebo novější a pohodlnější varianta transmitter MiniLink. Po počáteční dvouhodinové inicializaci senzor generuje slabý a stabilní elektrický proud, tzv. ISIG – Input Signal of Glucose a jeho hodnota se pohybuje v rozsahu 10–100 nA a je téměř vždy přímo úměrná koncentraci glukózy v intersticiální tekutině. Pomocí transmitteru odesílá senzor každých 10 sekund hodnotu generovaného proudu i napětí do monitoru. Zde se poté každých 5 minut vypočítá průměr z 30 hodnot, který se uloží do paměti. Za den se tedy uloží 288 hodnot glukózy. [45]

- Vysílač

Transmitter GL je spojen krátkým kabelem se senzorem a ke kůži fixován speciální náplastí. V případě transmitteru MiniLink, je vysílač připojen přímo k senzoru a taktéž fixován pomocí speciální náplasti. Pomocí radiových vln transmitter vysílá každých 5 minut informaci o koncentraci glukózy v intersticiální tekutině do monitoru. Vysílač je vodotěsný.



Obrázek 20. Transmitter GL a MiniLink. Převzato z: [33, 57]

Životnost transmitteru GL je limitována životností baterie, která je cca 1 rok při nepřetržitém používání. Po uplynutí této doby nelze funkci vysílače obnovit. Naproti tomu vysílač MiniLink je možné dobít v bateriové nabíječce. Jeho funkčnost je 10 až 14 dnů, poté se znovu nabíjí. [45]



Obrázek 21. Nabíječka pro MiniLink. Převzato z: [56]

- Monitor

Monitor zaznamenává naměřené hodnoty glukózy a na displeji zobrazuje jejich pětiminutové průměry. Do monitoru lze také zadat doplňkové údaje o jídle, aplikaci inzulínu, tělesné aktivitě apod. Při nízké nebo naopak vysoké glykemii vydává monitor alarm. Systém je potřeba 2x denně kalibrovat zadáním hodnot naměřených glukometrem. Při kalibraci se zadává aktuální hodnota glykemie naměřená glukometrem. Interval mezi kalibracemi nesmí být delší než 12 hodin. [45]

- Komunikační stanice a software

Prostřednictvím komunikační stanice lze převádět data z monitoru do počítače k podrobnějšímu vyhodnocení. Speciální software umožňuje hodnocení jednotlivých údajů i celkových trendů prostřednictvím křivek a tabulek. [45]

iPro, iPro2

Jde o verzi zaslepené kontinuální monitorace pro retrospektivní analýzu dat. Systém je uživatelsky jednodušší – skládá se ze senzoru a malého rekordéru. Pacient nevidí aktuální data, která jsou po skončení monitorace zobrazena počítačovým programem a analyzována. Systém je určen k popisu reálného chování pacienta a odhalení režimových chyb. Pokročilejší varianta (iPro2) poté maximálně zjednodušuje manipulaci pro pacienta, lékaře nebo edukátora. [50]



Obrázek 22. iPro2. Převzato z: [20]

- **Systém DexCom**

DexCom Seven Plus, DexCom G4

Senzor tohoto systému také pracuje na elektrochemickém principu, měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině každých 5 minut a předává hodnoty glukózy pomocí radiofrekvenčního transmitteru do přijímače. Měřicí interval je 2,2–22 mmol/l, monitor umožňuje přehledné zobrazení grafů hodnot za uplynulá období a systém šipek upozorňuje na rychlost změny koncentrace glukózy v pětiminutovém intervalu mezi generovanými hodnotami (jedna šipka: horizontální – žádná změna; úhel 45 ° – pomalá změna v rozmezí 0,05–0,11 $\mu\text{mol/l}$ za minutu; úhel 90 ° – změna v rozmezí 0,11–0,17 $\mu\text{mol/l}$ za minutu; dvě šipky: úhel 90 ° – rychlá změna větší než 0,17 $\mu\text{mol/l}$ za min). Na displeji přijímače se zobrazuje průběh glykemie dle volby v rozsahu 1, 3, 9 h. [45, 55]



Obrázek 23. A) Zavaděč senzoru DexCom. B) Senzor DexCom G4. Upraveno a převzato z: [4, 5]



Obrázek 24. DexCom Seven Plus a jeho funkce. Upraveno podle: [11]



Obrázek 25. DexCom G4. Převzato z: [12]

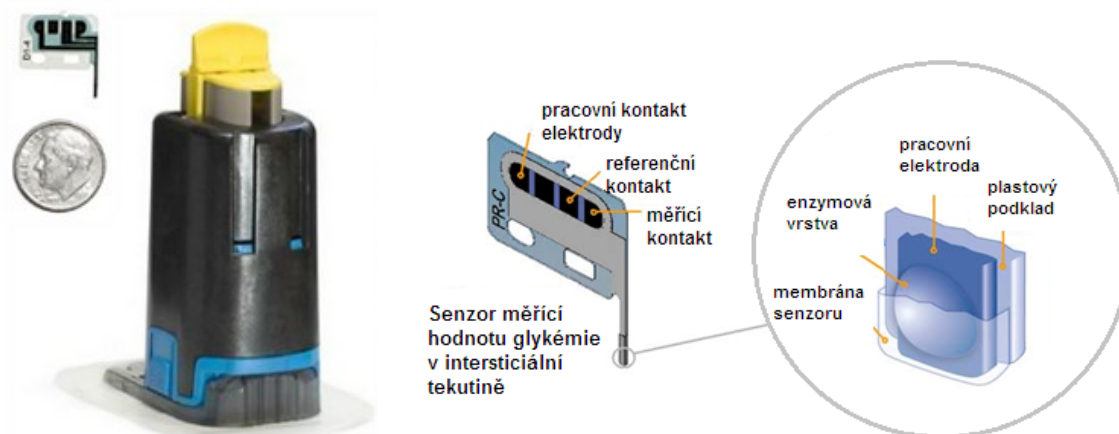
- **Systém Abbott**

Freestyle Navigator

Systém se skládá ze čtyř komponent: miniaturní elektrochemický senzor zavedený do podkoží, senzorová jednotka pro jedno použití, radiofrekvenční transmitter připojený k senzoru a příruční přijímač, na kterém se sledují hodnoty glykemie. [45]

Senzor je zaváděný do podkoží břicha nebo hýždě. Je dodáván ve sterilním balení pro jedno použití a jeho životnost je po dobu 5 dnů. Přijímač Navigator obsahuje algoritmy pro zpracování signálů a hodnota glykemie je generována každou minutu. Systém je vybaven softwarem, který umožňuje predikci hypoglykemií s předstihem dle nastavení 10, 20 či 30 min. Systém nabízí i graf glykemií dle volby v rozsahu 2, 4, 6, 12, 24 hodin. [45, 55]

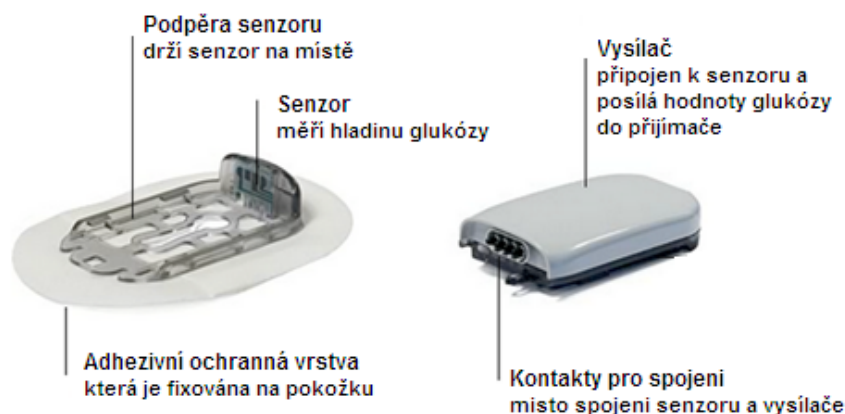
Výhodou je, že v monitoru je zároveň vestavěn i glukometr, který umožňuje automatickou kalibraci kontinuálního glukózového senzoru a podle potřeby také pro potvrzování správnosti hodnot glykemie. Senzor je nutné v průběhu pětidenního používání čtyřikrát kalibrovat, a to za 10, 12, 24 a 72 hodin po jeho zavedení. Kalibrační hodnoty jsou zde použitelné v intervalu od 3,3 mmol/l do 17 mmol/l, jestliže absolutní rychlost změny koncentrace glukózy určené senzorem je menší než 0,1 mmol/l/min, pokud ne, kalibrační hodnota je zamítnuta. [45, 55]



Obrázek 26. A) Senzor a zavaděč. B) Popis senzoru. Upraveno a převzato z: [14, 50]



Obrázek 27. Freestyle Navigator. Upraveno podle: [50]

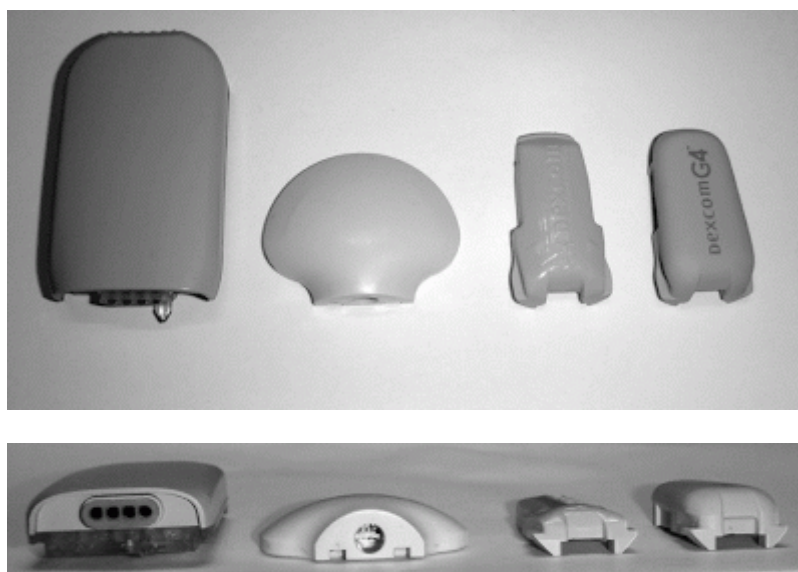


Obrázek 28. Senzor a vysílač. Upraveno podle: [50]

V následující tabulce (tabulka 4) je uvedeno shrnutí vlastností senzorů jednotlivých výrobců a následně jsou zobrazeny jednotlivé vysílače, těchto senzorů (obrázek 26).

Tabulka 4. Srovnání senzorů nejvíce používaných přístrojů. [45, 55]

Senzor	MiniMed Paradigm/Guardian Real Time	DexCom, STS	FreeStyle Navigator, Abbott
typ senzoru	minimálně invazivní		
princip měření	elektrochemický (glukózooxidáza)		
umístění senzoru	podkoží břicha		podkoží paže
inicializace	2 hodiny	2 hodiny	10 hodin
počet kalibrací	2 denně	2 denně	4 za celé období
frekvence měření	5 minut	5 minut	1 minuta
délka senzoru	13 mm	13 mm	6 mm
úhel vpichu	45 stupňů	45 stupňů	90 stupňů
životnost senzoru	144 hodin	168 hodin	120 hodin
křivka na displeji	Paradigm: 3, 24 hodin Guardian: 4, 6, 12, 24 hodin	1, 3, 9 hodin	2, 4, 6, 12, 24 hodin



Obrázek 29. Jednotlivé vysílače zleva: firma Abbot (Navigator's transmitter), firma Medtronic (vysílač MiniLink), firma DexCom (vysílač DexCom Seven Plus a Dexcom G4). Převzato z: [29]



Obrázek 30. Srovnání senzorů Medtronic a DexCom. Převzato z: [24]

6.2.2 Mikrodialyzační sondy

Jsou založeny na mikrodialyzačním principu, který je založen na prostupu molekul o určité velikosti přes semipermeabilní membránu, s minimálním vlivem na okolní tekutinu. Proto se tento princip jeví jako vhodný pro kontinuální monitoraci glukózy. Lze předpokládat možnost registrování změn koncentrace glukózy se zpožděním do jedné minuty. Měření je prováděno pomocí mikrodialyzační sondy zavedené do podkoží. Přístroje se zpravidla skládají z biosenzoru a mikropumpy, která nasává intersticiální tekutinu a vlastní měření probíhá in vitro v přístroji. [45]

- **Systém A. Menarini Diagnostics**

GlucoDay

Přístroj využívá k získání vzorku mikrodialyzační katetr zavedený do podkoží, odkud nasává intersticiální tekutinu, v níž je měřena koncentrace glykemie. Po zavedení mikrovláknů do podkoží v blízkosti pupku je přístroj uložen v kapse na opasku pacienta. Sonda je funkční 48 hodin. [45, 55]



Obrázek 31. GlucoDay. Převzato z: [15]

SCGM 1 (Roche Diagnostics) – subkutánní kontinuální glukózový monitorovací systém

Přístroj opět pracuje na principu mikrodialýzy a skládá se ze tří částí. Jednorázové kazety, která obsahuje mikrodialyzační katetr, elektrochemický průtokový senzor pro měření glukózy a zásobníky pro mikrodialyzační roztok a činidlo glukózaoxidázu. Druhou částí je jednotka senzoru, která je umístěná v kazetě. Třetí částí je Data Manager s integrovaným glukometrem pro kalibraci. [51]

6.2.3 Neinvazivní monitory

Vývoji neinvazivních technologií je věnováno velké úsilí, protože monitorace klasickým vyšetřením kapilární krve, nebo podkožními senzory je technicky náročná. V současnosti ale není žádný neinvazivní systém dostatečně spolehlivý a schválený v ČR pro praktické využití osob s diabetem. [45]

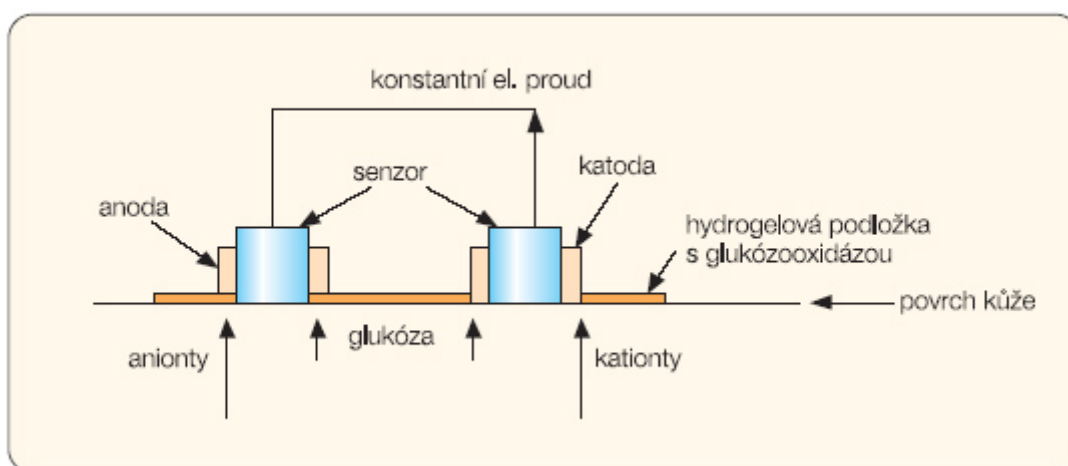
Při neinvazivním monitoringu se pozornost výzkumu zaměřuje na tyto metody:

1. Využití proteinu GBP – Glucose binding protein, který se váže na glukózu. Protein se nachází v periplasmatickém prostoru gramnegativních bakterií. Dochází k vytváření ligand, přičemž bílkoviny podléhají konformačním změnám. Vlivem těchto změn se tyto bílkoviny stávají optickými biosenzory.
2. Difúzní reflektance založená na polarizaci. Molekula glukózy má schopnost otáčet rovinu polarizovaného světla a měnit refrakční index prostředí. Velikost tohoto efektu závisí na koncentraci glukózy.

3. Metody využívající Ramanova spektra.
4. Impedanční spektroskopie.
5. Reverzní iontoforéza.
6. Transdermální měření konduktivity a tepelné kapacity. [45]

GlucoWatch

Jedním z prvních přístrojů, který byl využíván v praxi je GlucoWatch v poslední verzi G2. Systém je založený na principu reverzní iontoforézy. Elektrický proud probíhající mezi 2 elektrodami přiloženými na kůži přivádí intersticiální tekutinu k povrchu a zde z ní glukóza přestupuje do hydrogelového polštářku obsahujícího glukózooxidázu, kde probíhá obvyklá reakce. Zařízení 3 minuty shromažďuje dostatečné množství glukózy pro 7 minutovou aktivaci snímacích prvků. Výrobce odhaduje, že celkové zpoždění mezi hladinou glukózy v krvi a zobrazovanou hodnotou glukózy je 10 minut. Nevýhodou je nízký záchyt hypoglykemií a relativně vysoká nepřesnost okolo 30 %, která byla i vyšší při nadměrném pocení uživatele, nebo výraznější změně okolní teploty. Někteří uživatelé udávali časté zarudnutí a bolestivost tkáně. Životnost elektrod je 12 hodin. V současné době se již nevyrábí. [7, 38]



Obrázek 32. Schéma principu reverzní iontoforézy. Převzato z: [7]



Obrázek 33. GlucoWatch. Převzato z: [38]

C8 Medisenzors

Přístroj pracuje na principu Ramanovy spektroskopie. Technologie zahrnuje zářící monochromatický světelný zdroj do kůže a detekci rozptýleného světla. Barvy generované Ramanovým rozptylem jsou velmi specifické pro přesnou chemickou strukturu molekul. Různé molekuly (tvary, velikosti, atomy a typy chemických vazeb) budou generovat jedinečná Ramanova spektra, „Raman otisk“. Ten může být použit k neinvazivnímu měření glukózy. Monitorem je v tomto systému kterýkoliv „chytrý telefon“. [8]



Obrázek 34. C8 Medisenzors. Převzato z: [3, 52]

6.3 Využití kontinuální monitorace

Zejména Real-Time monitoring nám slouží k prevenci a léčbě hypoglykemií, prevenci a korekci hyperglykemií. Je obsáhlým a podrobným zdrojem denních přehledů o glykemiích, který umožní optimalizaci inzulinoterapie a úpravu režimových opatření. Pomáhá k detekci chyb v léčebném režimu a k jejich odstranění. Je pro nás edukačním a motivačním nástrojem pro získání rychlého přehledu o zákonitostech vývoje glykemie. [6]

Zaslepený monitoring slouží k získání přehledu o situacích během dne, které nelze zachytit běžným selfmonitoringem realizovaným pomocí glukometru, nebo symptomatických příznaků. Jedná se zejména o noční hypoglykemie, ale i další doposud neodhalené glykemické exkurze. Data se analyzují retrospektivně. Využívání tohoto typu kontinuální monitorace je výhodné svou jednoduchostí a efektivitou získaných informací pro ambulantní praxi. Usnadňuje efektivní nastavení terapie a režimových opatření zejména u osob léčených inzulinem.

Přesnost metody

Možnost kontinuální monitorace v dnešní podobě vychází z předpokladu, že koncentrace glukózy v intersticiální tekutině odpovídá její koncentraci v plazmě. Nevýhodou kontinuálních monitorů je jejich nedostatečná přesnost, pro kterou do dnešní doby nebyl ani jeden z nich schválen jako plnohodnotná náhrada doposud využívaných glukometrů. Přesnost kontinuálních monitorů je kromě chyby vlastního přístroje ovlivněna také rozdílnou rychlostí změny koncentrace glukózy v intersticiální tekutině v porovnání s krví. Tento rozdíl vynikne zejména v obdobích rychlých změn. Tato chyba závisí nelineárně na změně koncentrace glukózy v krvi a je pozitivní (vyšší hodnoty), když koncentrace glukózy v krvi klesá, a negativní (nižší hodnoty), když koncentrace glukózy stoupá. [55]

Kontinuální monitorace a úhrada pojišťovny

V České republice vytvořila VZP pro tuto metodu kód 13075, v sazebníku výkonů s názvem „Kontinuální monitorace glykemie pomocí senzoru“, který může být vykázán za dodržení podmínek na jedno rodné číslo 4x ročně v hodnotě 2032 bodů. V úhradě je započítána amortizace přístrojové techniky, cena senzoru a práce lékaře při vyhodnocení dat a sestry při zavádění senzoru.

Není zde rozlišeno, zda je použita monitorace „zaslepená“ nebo Real-Time. Kód výkonu může dostat každý diabetolog. Bodové hodnocení výkonu však nerozlišuje pořizovací cenu přístroje, případného spotřebního materiálu a vlastního senzoru. Měření se může realizovat u osob, které nevnímají, nebo je u nich předpoklad skryté hypoglykemie. Dále u těch, kteří mají při CSII terapii neuspokojivou hodnotu HbA1c, při hledání příčin hyperglykemií apod. Pro úhradu kódu slouží třídní výpis ze softwaru pro vyhodnocování dat kontinuálního monitoru. [55]

7 Selfmonitoring glykemie

Selfmonitoring je proces měření a monitorování glykemie pacientem. V širším smyslu zahrnuje vlastní kontrolu dalších parametrů, které mají vztah ke kompenzaci diabetu (kontrola ketonemie, ketonurie, glykosurie). Selfmonitoring přispívá k dobré kompenzaci diabetu a udává lékaři obraz o průběhu léčby pacienta. [41, 49]

Selfmonitoring glykemie je indikován zejména u pacientů léčených inzulinem, v době dekompenzace nebo při nutnosti velmi těsné kompenzace také u ostatních diabetiků. Nezbytný je však v těchto případech: u diabetiků při léčbě inzulinovou pumpou, v těhotenství, u dětí, při špatné kompenzaci, při výskytu těžkých hypoglykemií. [41, 49]

Pacienti by měli mít hodnotu glykemie co nejbližší normální hodnotám zdravého člověka. Získání uspokojivých hodnot glykemie je spojeno s významným poklesem rizika vzniku závažných pozdních komplikací. Doporučená frekvence selfmonitoringu glykemie u pacientů léčených inzulinem by měla být co nejčastější. Ideální možností je provádět selfmonitoring denně před aplikací inzulínu, tj. 3–4krát a podle potřeby i v noci v době rizika hypoglykemie a v době nástupu dawn fenoménu, tj. v 1 hodinu a ve 4 hodiny v noci. Doporučení o počtu měření ovšem také musí vycházet z typu diabetu, úrovně kompenzace, rizika hypoglykemie a dalších přidružených onemocnění. [41, 49]

Selfmonitoring při dobré kompenzaci:

- 3–4 měření denně pro pacienty léčené intenzifikovaným inzulinovým režimem a nejméně jedno měření do měsíce pro kontrolu nočních hodnot
- 2 měření za den pro pacienty léčené konvenčním režimem, tj. 1–2 dávky inzulínu denně
- 3 měření týdně u diabetiků léčených perorálními antidiabetiky a dietou
- 3–4 měření denně a 1krát za 2 týdny i noční hodnoty pro pacienty léčené inzulinovou pumpou [28, 41, 49]

Častější selfmonitoring, je nutný při zvláštních situacích:

- nově nasazený inzulin či změna inzulinového režimu
- větší fyzická aktivita
- dekompenzace diabetu
- onemocnění doprovázené teplotou, průjmami nebo zvracením
- těhotenství
- změna denního režimu (dovolená, služební cesta, oslavy) [28, 41, 49]

7.1 Stanovení glykemie glukometrem

Glukometry jsou automatické přístroje, kde se měření spouští po nanesení kapky krve na testovací proužek vložený do glukometru. Na konci měření se na displeji zobrazí hodnota naměřené glykemie. V České republice je v současnosti k dostání řada glukometrů, které jsou plně nebo zčásti hrazeny zdravotními pojišťovnami. Jedná se o velmi přesné přístroje, které se liší svými technickými parametry a doplňkovou výbavou. Kromě glykemie lze některými glukometry stanovit i jiné laboratorní parametry (hladinu ketolátů, cholesterolu). Ke stanovení těchto veličin je však nutné použít zvláštní testovací proužky. Nárok na úhradu glukometru zdravotní pojišťovnou mají pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu léčení intenzifikovanými inzulínovými režimy (tři a více dávek inzulínu denně) a pacienti léčení inzulínovou pumpou. Plná úhrada glukometru podléhá schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny a je poskytována pacientům jednou za 10 let. [26]

7.1.1 Odběr krve

Odběr vzorku krve ke stanovení glykemie se provádí pomocí odběrových per tzv. autolancet. Většina glukometrů je pacientovi dodávána v setu s odběrovým perem. V peru je poté vyměňována pouze jehlička – lanceta, která se používá do otupení. Většina odběrových per má nastavitelnou hloubku vpichu, čímž se snižuje bolestivost vpichu. Kromě odběrových per se používají i jednorázové odběrové lancety. [7, 26]

Existují dva druhy testovacích proužků:

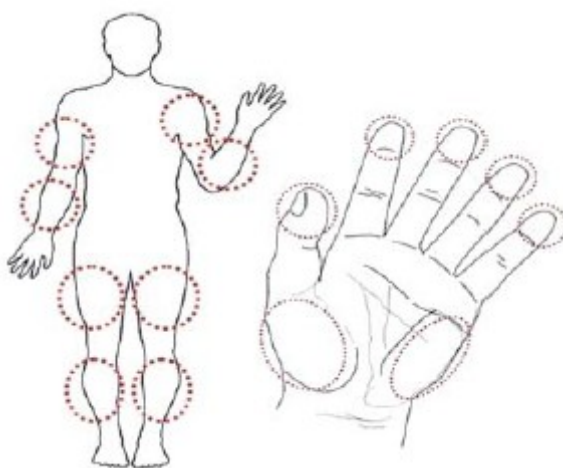
1. Samonasávací proužky – testovací proužek si sám nasaje potřebné množství krve, u některých je možnost v případě nedostatku krve přidat do 30 vteřin další kapku krve.
2. Proužky vyžadující nanesení kapky na vymezenou plochu. [28]



Obrázek 35. Aplikace krevního vzorku na testovací proužek. Převzato z: [35]

Krev pro stanovování koncentrace glukózy je získávána nejčastěji z konečků prstů, kde se glykemie pohybuje v hodnotách blízkých hodnotám v arteriální krvi. Vzhledem k vysoké hustotě nervových zakončení v těchto oblastech je však odběr bolestivý a bývá proto překážkou častějších kontrol glykemií. Odběr krve z alternativních míst – odběr z předloktí, paží, břicha, stehen či lýtek (obrázek 36) vyžaduje vyšší nároky na zručnost pacienta. Platí, že k odběru krve z alternativního místa je nutno použít speciální nástavec k odběrové lancetě. Tento nástavec je zkonstruován tak, že vytvoří podtlak v místě vpichu. Tímto způsobem lze poté získat kapku krve dostatečně velkou pro měření. Pokud by nástavec nebyl použit, kapka krve by nebyla získána vůbec nebo by byla velmi malá. Glukometry se mezi sebou liší požadavkem na velikost kapky krve nutné ke stanovení glykemie. [7, 26]

Z důvodu odlišné cirkulaci v dermálním oběhu mezi prsty a alternativními místy (až 5x větší průtok v oblasti prstů v porovnání s předloktím) se prokázal signifikantní rozdíl v koncentracích glykemií ve chvílích její rychle se měnící koncentrace. Výsledkem měření v alternativním místě může být vyšší riziko hypoglykemie v důsledku relativně vysoké koncentrace glukózy v odebrané kapilární krvi v porovnání s krví arteriální. Proto se odběr z alternativních míst ve chvílích zvýšeného rizika hypoglykemie nedoporučuje a dále se nedoporučuje stanovovat glykemii dříve než 2 hodiny po jídle. [7, 26]



Obrázek 36. Alternativní místa odběru krve. Převzato z: [28]

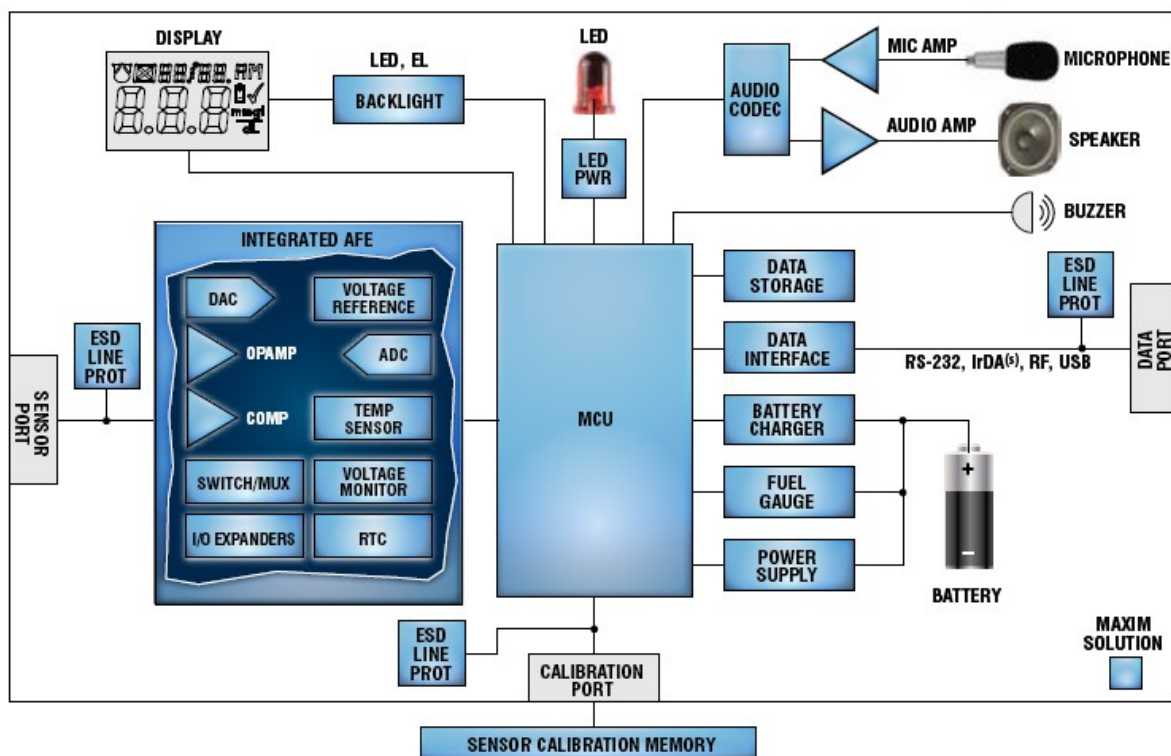
7.1.2 Kontrola správnosti výsledku glukometru

Kontrola kvality činnosti glukometru slouží k zjištění, zda glukometr funguje správně. Kontrola se provádí tehdy, pokud byl přístroj vystaven některým nežádoucím faktorům (pád z výšky – mohlo dojít k poškození elektronických komponentů; testovací proužky byly vystaveny vlhku, teplu). Kontrola se provádí dvěma způsoby a to testovacími roztoky nebo elektronickou kontrolou. Roztoky pro testování kvality měření mají známé hladiny krevní glykemie a nanášejí se na proužek.

Při elektronické kontrole se vkládá do glukometru zásobník nebo speciální kontrolní testovací proužek a signál pak indikuje, zda přístroj pracuje správně. [28, 49]

7.1.3 Technické parametry glukometru

- **Rozsah měření**
 - glukometry zajišťují velký rozsah měření, maximum je 0–33,3 mmol/l
 - pokud jsou hodnoty pod 0,6 mmol/l, glukometr je označí jako LO, pokud je hodnota vyšší než 33,3 mmol/l, glukometr je označí jako HI
 - jestliže jsou hodnoty extrémně vysoké nebo nízké, je vhodné měření provést znova nebo provést kalibraci glukometru pomocí kalibračních proužků
- **Jednotky měření**
 - mmol/l nebo mg/dl
 - v ČR jsou obvykle přednastaveny jednotky mmol/l, špatné přenastavení jednotek může být příčinou chybné interpretace výsledku měření
- **Doba měření**
 - do 1 minuty (nejkratší doba stanovení 5 s)
- **Testovací proužky**
 - každý glukometr má speciální typ testovacích proužků a nelze je zaměňovat
- **Nanesení vzorku krve na testovací proužek**
 - testovací proužky jsou uzpůsobeny tak, že pacientovi usnadňují měření a po dotyku s kapkou krve samy nasají potřebné množství krve
 - na některé proužky lze znovu přidat krev, pokud není množství dostatečné
- **Místo odběru krve**
 - většina glukometrů umožňuje odběr krve pouze z prstu, některé přístroje mají možnost odběru z alternativního místa
- **Rozsah paměti**
 - velmi rozdílná technická výbava závislá na typu glukometru
 - některé glukometry uchovávají výsledky až řádově stovek měření s datem a hodinou, jiné evidují několik posledních měření
- **Automatické vypnutí přístroje**
 - většina glukometrů se vypíná automaticky po určité době nečinnosti přístroje
- **Doplňková výbava**
 - glukometry jsou dodávány buď jako samostatné přístroje nebo spolu s pouzdem, odběrovým perem, sadou testovacích proužků a lancet [26]



Obrázek 37. Funkční blokové schéma glukometru. Převzato z: [35]

7.1.4 Metody používané ke stanovení koncentrace glukózy

V historii byla využita celá řada technických vyšetření koncentrace krevního cukru. Společným jmenovatelem první skupiny metod moderní éry je fotometrický princip, kdy je veličina stanovena nepřímo jako barevný výsledek detekce produktu reakce glukózy s příslušnými látkami.

Tabulka 5. Chemické metody detekce glukózy. [7]

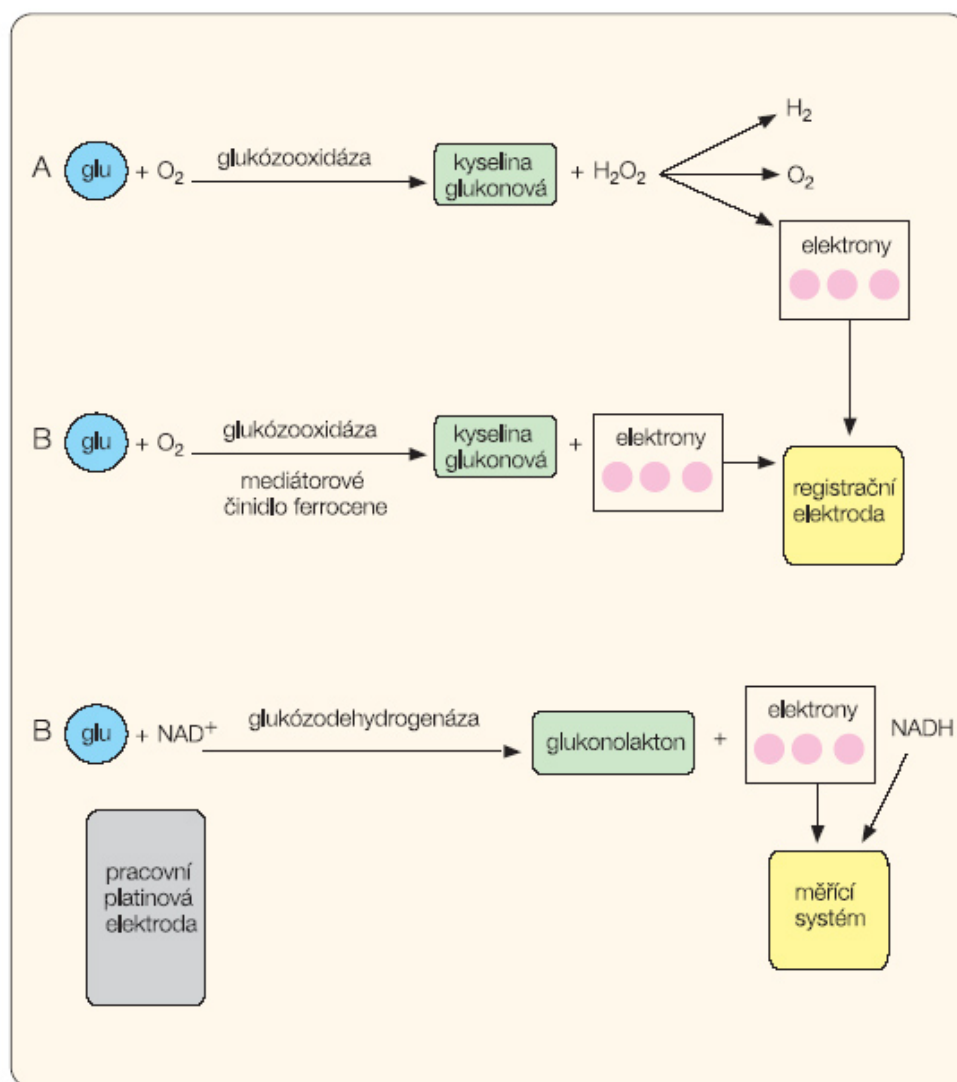
Metoda	Princip reakce	Detekční činidlo	Poznámka
Hagedorn-Halström-Jensen	redukce ferrikyanidu		jodometrické měření
Hovorková, Krajtl	redukce ferrikyanidu	berlínská modř	
Foli, Wu	redukce měďnaté soli	kyselina fosfomolybdenová	
Somogyi, Nelson	redukce měďnaté soli	kyselina arsenomolybdenová	
Benedoct	redukce měďnaté soli	výsledný oxid měďný	v alkalickém prostředí
O-toludinová metoda	glukóza + o-toludin		v kyselém prostředí, kancerogen
Antrhonová metoda	rozklad hexóz silnými kyselinami	fenoly, aminy	

Možnost kontroly glykemie diabetikem byla umožněna vývojem tzv. suché metody, kdy byly reagující látky stabilizovány do suché vrstvy a naneseny na testovací proužky. První typy glukometrů využívaly fotometrickou metodu stanovení koncentrace glykemie. Dnešní glukometry využívají elektrochemické metody detekce se specifickými enzymatickými metodami. [7]

Historicky nejstarším a dodnes využívaným enzymem je glukózooxidáza, která katalyzuje reakci glukózy a kyslíku. Sledovaným produktem reakce je peroxid vodíku, který byl ve starších přístrojích pomocí detekčního činidla stanovován fotometricky. V novějších přístrojích elektrochemicky, kdy velikost zaznamenávaného elektrického proudu vznikajícího jeho rozkladem je přímo úměrná koncentraci glukózy. [7]

Jednou z obměn této metody je sledování spotřeby kyslíku v reakci. Tato metoda je využívána v nitrožilních senzorech dostupných pouze pro klinické využití v rámci experimentu. Další obměnou metody je přímé měření proudu elektronů z reakce cestou mediátoru bez vzniku peroxidu vodíku. [7]

Základem novější metody používané pro glukometrové testovací proužky je reakce katalyzovaná enzymem glukózodehydrogenázou. Zatímco ve velkých laboratorních přístrojích je metoda stanovována fotometricky, v glukometrech jde o elektrochemický proces. Principiální výhodou metody oproti glukózooxidázové reakci je přímé měření elektronového toku bez zkrslujících vedlejších produktů. [7]



Obrázek 38. Principy reakcí ke stanovení koncentrace glykemie. Převzato z: [7]

Praktická část

8 Statistické vyhodnocení dat z glukometru, CGM a hodnot HbA1c

Krevní glykemie – koncentrace glukózy v krvi a glykovaný hemoglobin – HbA1c patří mezi důležité faktory, které mohou ovlivnit kompenzaci diabetu. Hodnotu krevní glykemie pacient zjistí pomocí glukometru, jedná se však pouze o momentální stav hladiny cukru. Zatímco laboratorní stanovení HbA1c posuzuje dlouhodobou kompenzaci diabetu, za poslední 3–4 měsíce ode dne odběru laboratorního vzorku, tento výsledek nelze zkreslit.

K statistickému vyhodnocení dat a tvorbě softwaru bylo využito prostředí programu Mathematica[®] společnosti Wolfram Research (<http://www.wolfram.com/mathematica/>).

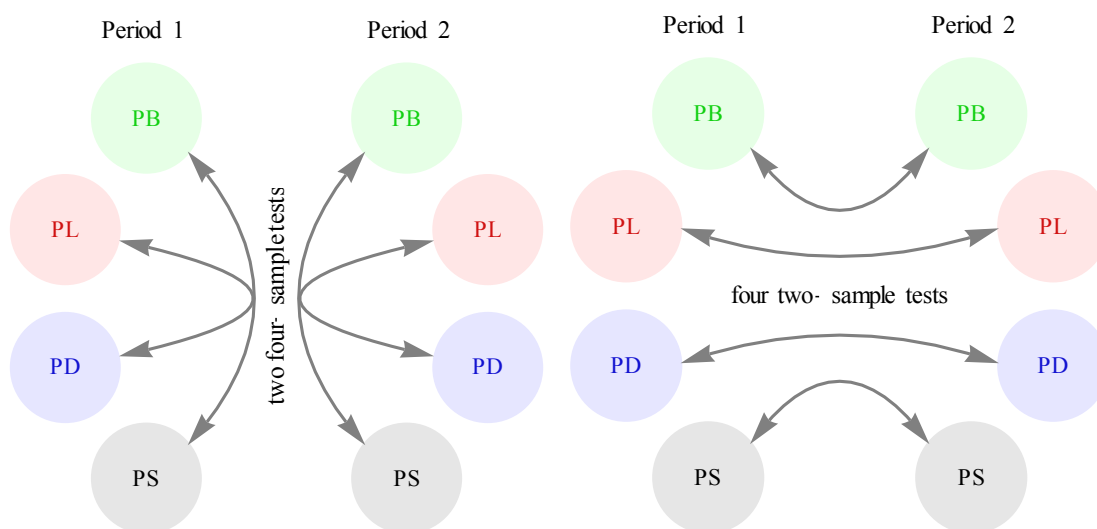
8.1 Praktická část A – Statistické vyhodnocení a tvorba softwaru pro vyhodnocení dat z glukometru

Cílem praktické části A bylo vyvinout nástroj pro statistickou analýzu naměřených hodnot glykemie v průběhu dvou časových období. Tyto hodnoty byly měřeny glukometrem čtyřikrát denně a zaznamenávány do diabetického deníku. Nástroj umožňuje vyhodnotit data z jednotlivých období nebo jednotlivých měření, které bylo prováděno ráno, před obědem, před večeří a před spánkem.

Statistické hodnocení je založeno na testování hypotéz (obrázek 39).

První *nulová hypotéza* „Hodnoty glykemie měřené, v jednotlivém období, ráno (PB), před obědem (PL), před večeří (PD) a před spánkem (PS) se neliší.“ a *alternativní hypotéza* „Hodnoty glykemie měřené, v jednotlivém období, ráno (PB), před obědem (PL), před večeří (PD) a před spánkem (PS) jsou různé.“

Druhá *nulová hypotéza* „Hodnoty glykemie měřené, v prvním období, ráno (PB), před obědem (PL), před večeří (PD) a před spánkem (PS) se v porovnání s druhým obdobím neliší.“ a *alternativní hypotéza* „Hodnoty glykemie měřené, v prvním období, ráno (PB), před obědem (PL), před večeří (PD) a před spánkem (PS) jsou v porovnání s druhým obdobím různé.“



Obrázek 39. Grafické znázornění nulových hypotéz.

8.1.1 Metodika a zpracování

Zhodnocení měřené glykemie pomocí glukometru probíhalo pouze na jediném pacientovi, z důvodu, že se jedná o jeden z možných způsobů, jak lze vyhodnotit tyto data a následně je interpretovat graficky pomocí interaktivního softwaru. Participace pacienta byla podmíněna jeho souhlasem.

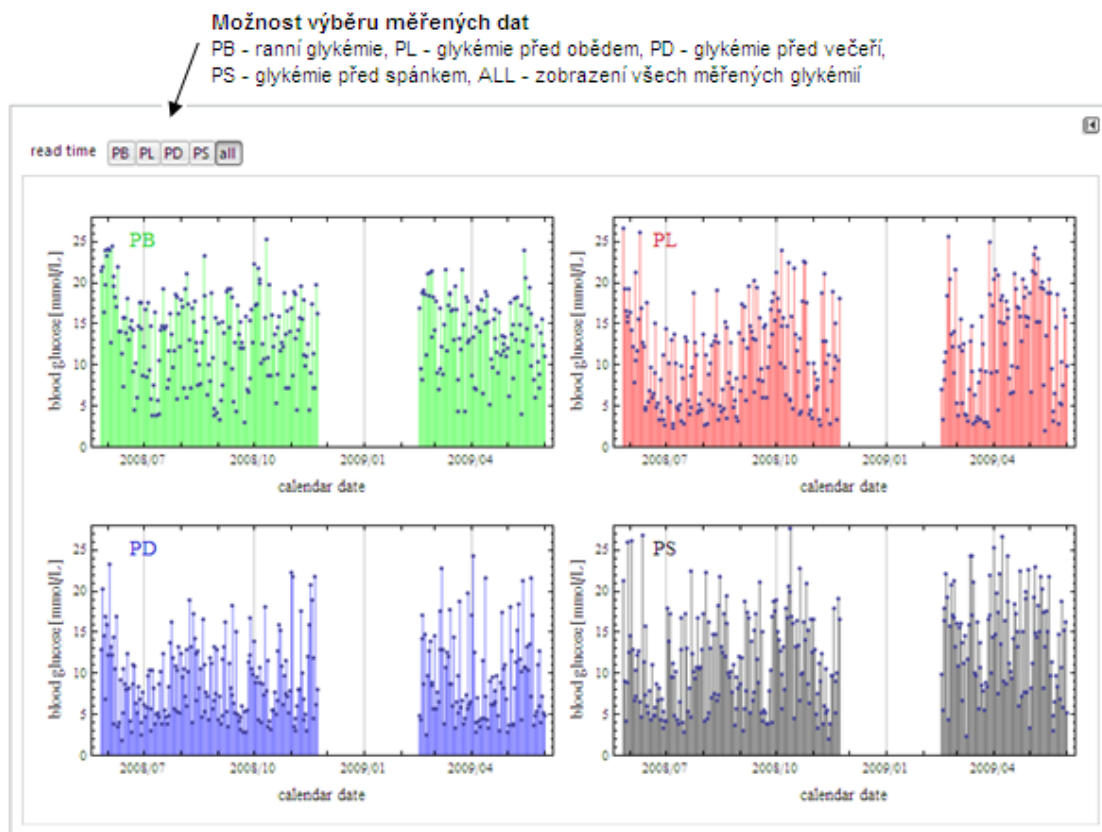
Zpracovávaná data glykemií byla každodenně měřena pomocí glukometru. Tyto data byla získána od pediatrického pacienta s diabetem 1. typu, který je léčen inzulinem aplikovaným inzulinovým perem. Jednotlivé hodnoty krevní glykemie byly zapisovány rodiči do diabetického deníku. Měření bylo rozděleno do dvou období z důvodu přerušení zapisování dat. Měření glykemie probíhalo 4x během dne, a to ráno, před obědem, před večerí a před spánkem.

Jednotlivé zapisované hodnoty samy o sobě nepřinášejí žádné informace, odrážejí pouze okamžitou hodnotu glykemie. Ale z dlouhodobého hlediska, však mají velký přínos. Z tohoto důvodu byl vytvořen interaktivní software, který umožňuje zobrazit jednotlivá měřená období nebo jednotlivé denní časové úseky, kdy byla měřena glykemie. Výsledky můžeme zhodnotit a zjistit např., v kterou denní dobu mají hodnoty glykemie vzrůstající nebo naopak klesající trend. Po zhodnocení jsou následně přijata nová léčebná opatření, která zamezí případné dekompenzaci diabetu.

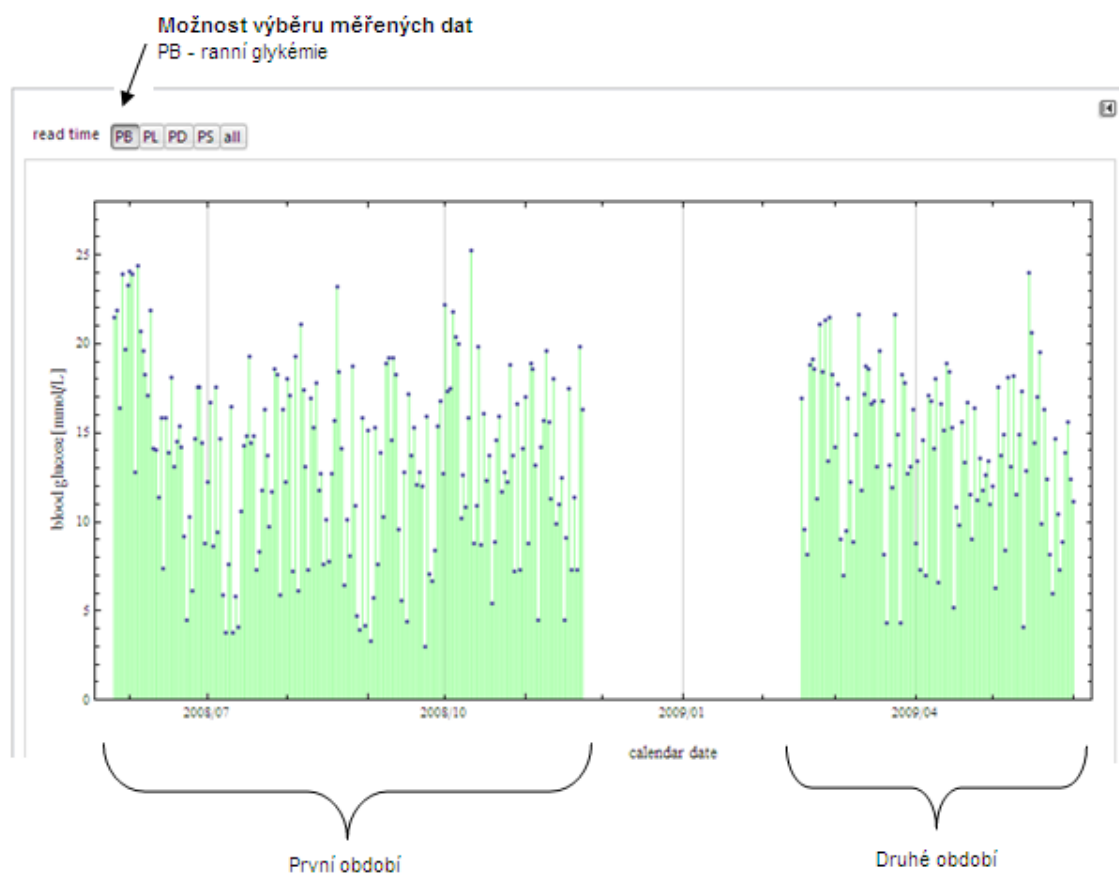
Časová závislost

Nejprve byla naměřená data rozdělena do dvou období, v kterých byla měřena glykemie. V interaktivním programu byla vytvořena časová závislost, která znázorňuje závislost hodnoty glykemie na čase, v tomto případě na kalendářním dni.

Jednotlivé závislosti můžeme zobrazit samostatně, po zatržení dané glykémie – pro glykémii měřenou ráno (PB), před obědem (PL), před večeří (PD), před spánkem (PS) nebo je zobrazit všechny najednou, když zatrhneme položku ALL. Tyto možnosti jsou znázorněny na obrázcích 40 a 41.



Obrázek 40. Časová závislost.



Obrázek 41. Časová závislost – ranní glykémie (PB).

Vizualizace dat

V této části softwaru lze zobrazit dva grafy s možností libovolného nastavení glykemií a doplňkovou tabulku se statistickými údaji. Je zde možnost nastavit první nebo druhé období, jednotlivé denní úseky, možnost volby libovolného typu grafu a vzájemně je mezi sebou porovnat. Lze také nastavit šířku jednotlivých binů.

Grafy je možno zobrazit několika způsoby, lze využít zobrazení bodového grafu⁷, krabicového grafu⁸, histogramy⁹ proložené křivkami, Q-Q graf¹⁰ a P-P graf¹¹.

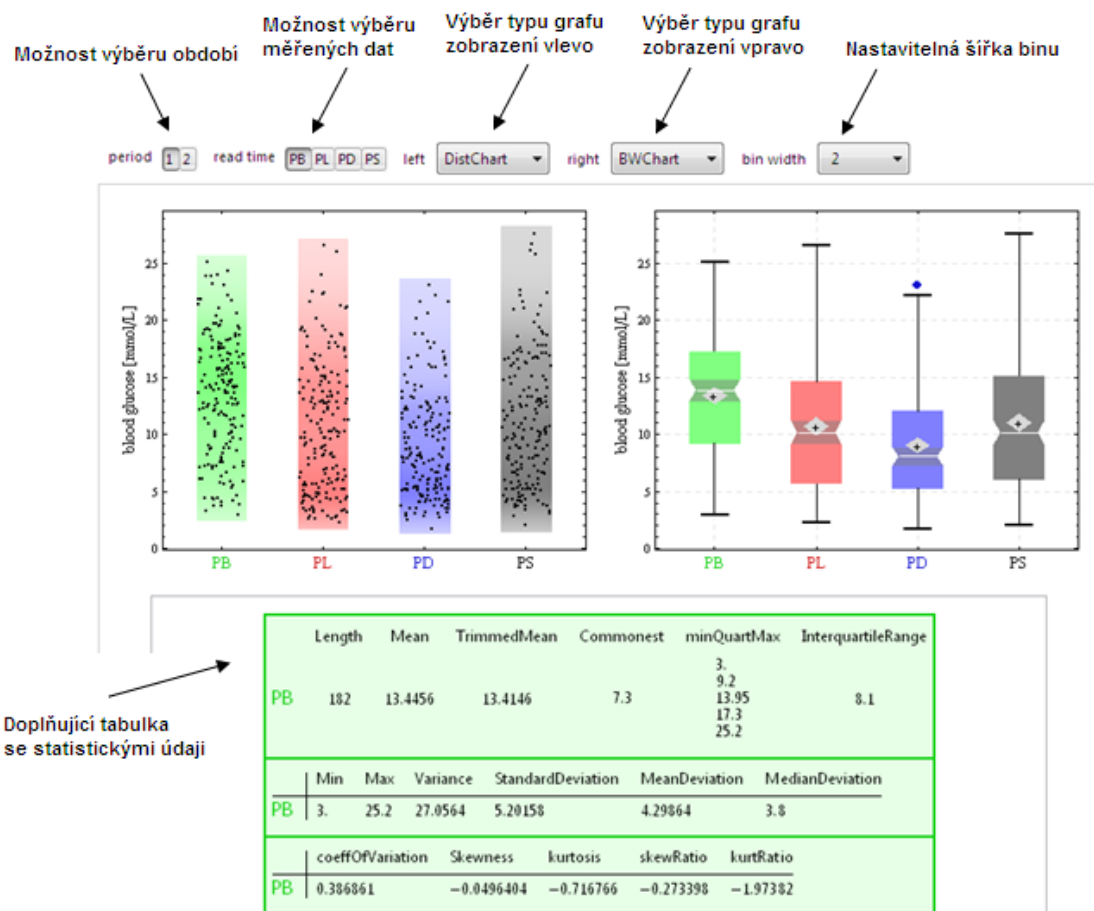
⁷ Bodový graf – znázorňuje naměřené hodnoty pomocí bodů v soustavě pravoúhlých souřadnic. Užívá se zejména ke znázornění závislosti dvou znaků.

⁸ Krabicový graf – znázorňuje nejčastěji medián, kvartilové rozpětí, nejmenší a největší hodnoty, případně odlehle hodnoty. Obdélník vymezuje kvartily, jeho příčka nebo čtvereček uvnitř medián. Tykadla sahají k nejmenšímu a největšímu porovnání.

⁹ Histogram – se používá ke znázornění rozdělení absolutních nebo relativních četností spojitého znaku.

¹⁰ Q-Q graf – je kvantilově-kvantilový graf. Graf je založen na porovnání kvantilů teoretického rozložení a naměřených kvantilů.

¹¹ P-P graf – je pravděpodobnostní graf. Graf vykresluje kumulativní rozdělení, porovnává se teoretický a pozorovaný kvantil.



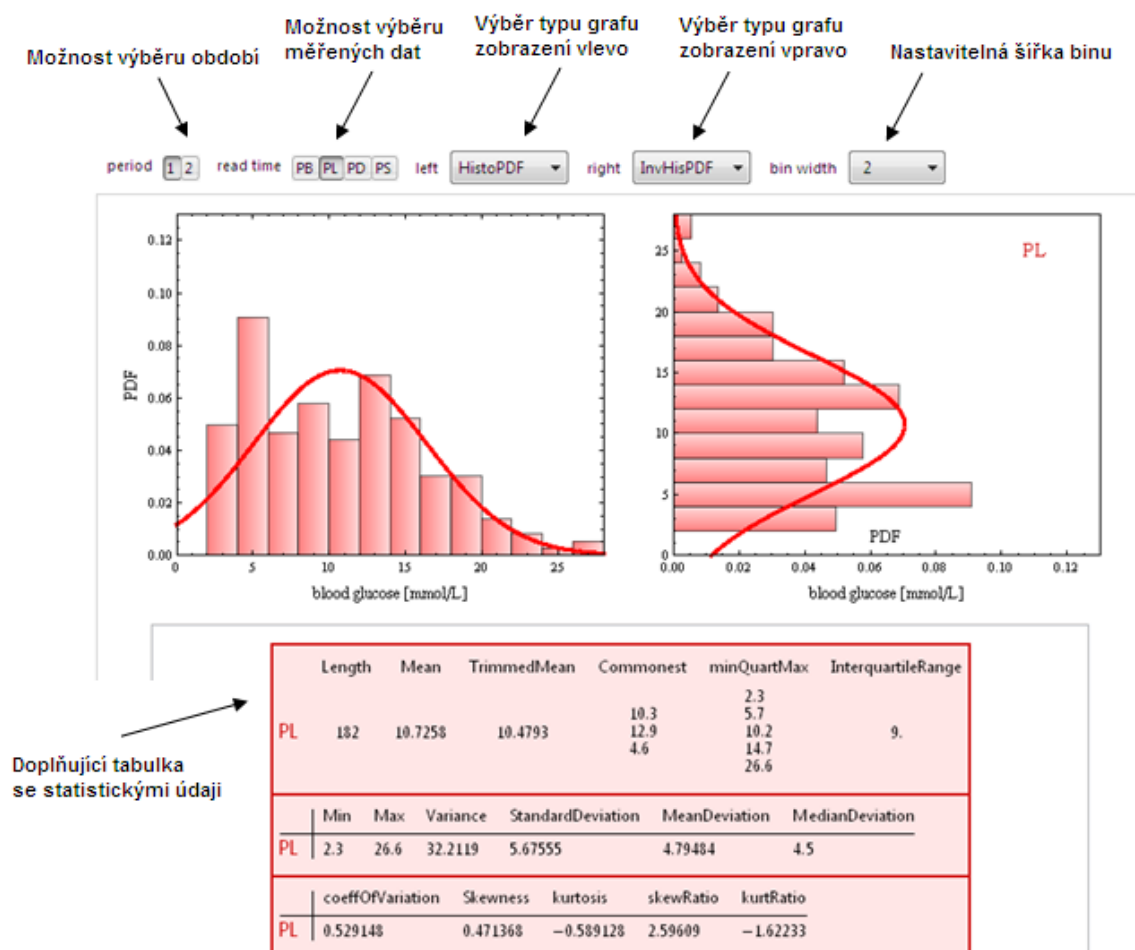
Obrázek 42. Zobrazení bodového a krabicového grafu, s doplňující statistickou tabulkou.

Tabulka se statistickými údaji zahrnuje:

- Length – délka (celkový počet) hodnocených dat
- Mean – střední hodnota
- TrimmedMean – useknutý průměr
- Commonest – průměr
- minQuartMax – minimální a maximální kvartily
- InterquartileRange – interkvartilový rozsah
- Min – minimální hodnota
- Max – maximální hodnota
- Variance – rozptyl
- StandardDeviation – směrodatná odchylka
- MeanDeviation – střední odchylka
- MedianDeviation – medián

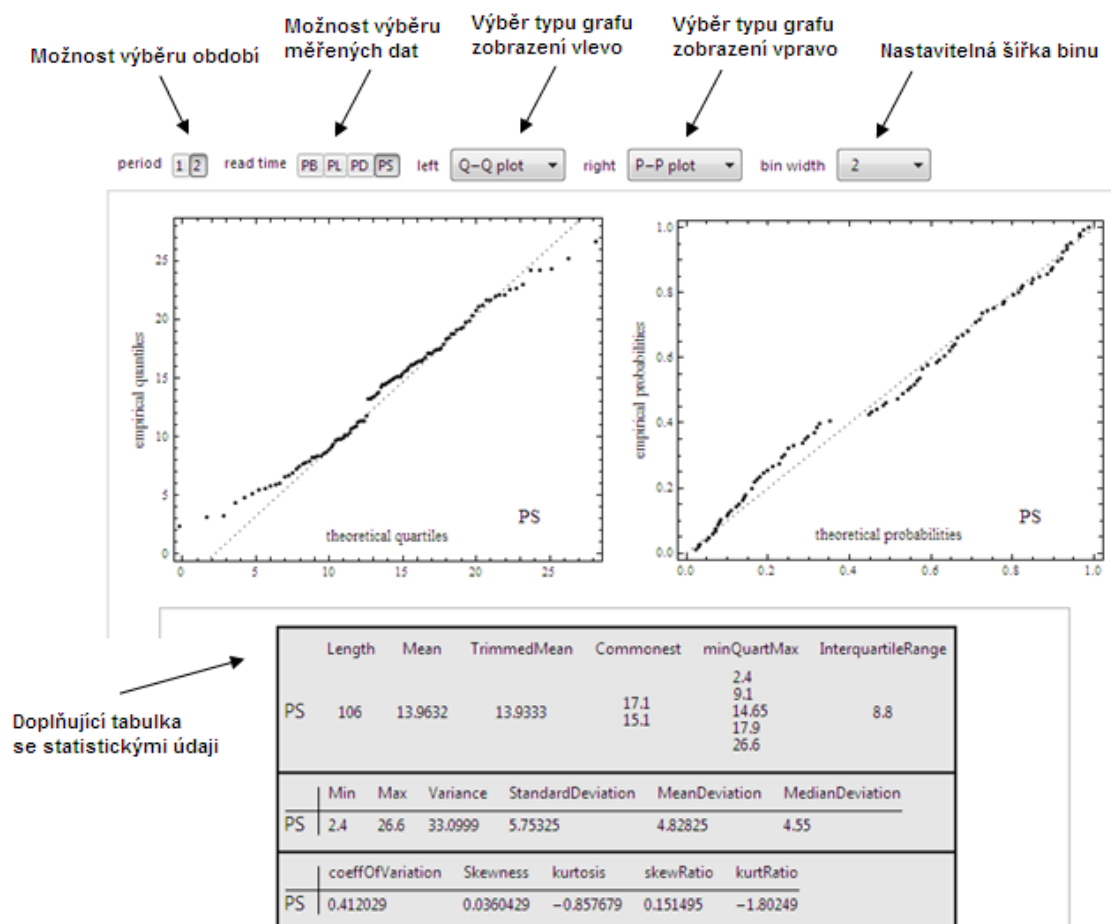
- coeffOfVariation – variační koeficient
- Skewness – šikmost
- Kurtosis – špičatost
- skewRatio – koeficient šikmosti
- kurtRatio – koeficient špičatosti

Na obrázku 43. lze vidět, že bylo vybráno první období, zobrazen je průběh glykemie, která byla měřena před obědem (PL). V levém grafu byl vybrán histogram s proložením křivky a umístěním na osu x, v pravém grafu byl vybrán histogram s proložením křivky a umístěním na osu y. V doplňkové tabulce jsou zobrazeny všechny základní statistické údaje.



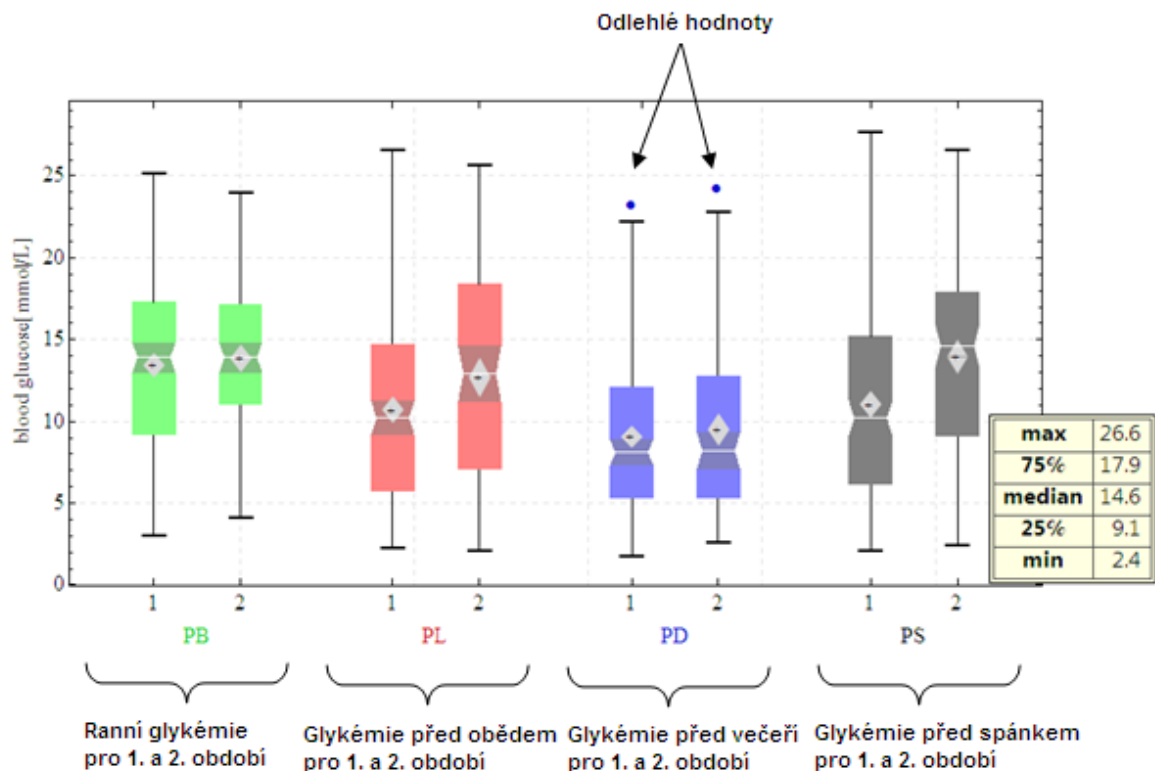
Obrázek 43. Zobrazení histogramů, které jsou proloženy křivkou.

Na obrázku 44. je vybráno druhé období, zobrazen je průběh glykemie, která byla měřena před spánkem. V levém grafu byl vybrán Q-Q graf, v pravém grafu byl vybrán P-P graf. V doplňkové tabulce jsou opět zobrazeny všechny základní statistické údaje.



Obrázek 44. Zobrazení Q-Q grafu a P-P grafu.

Pro zpřehlednění výsledků byl v interaktivním programu vytvořen kód pro grafické znázornění všech krabicových grafů (obrázek 45). Grafy jsou zobrazeny pro obě období měření a jednotlivé měřené denní úseky. Při přiblížení kurzorem myši na daný krabicový graf, se zobrazí doplňková tabulka, která obsahuje maximální a minimální hodnotu a hodnotu mediánu.

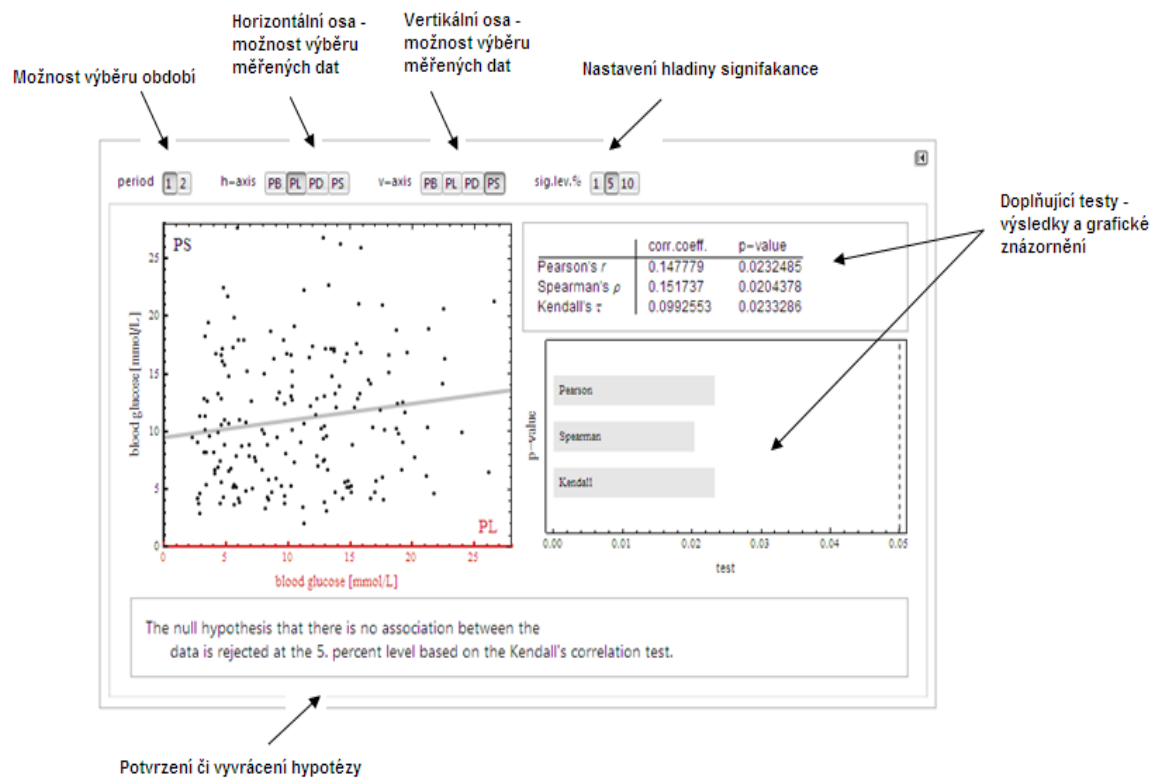


Obrázek 45. Zobrazení krabicových grafů všech období pro jednotlivé měření.

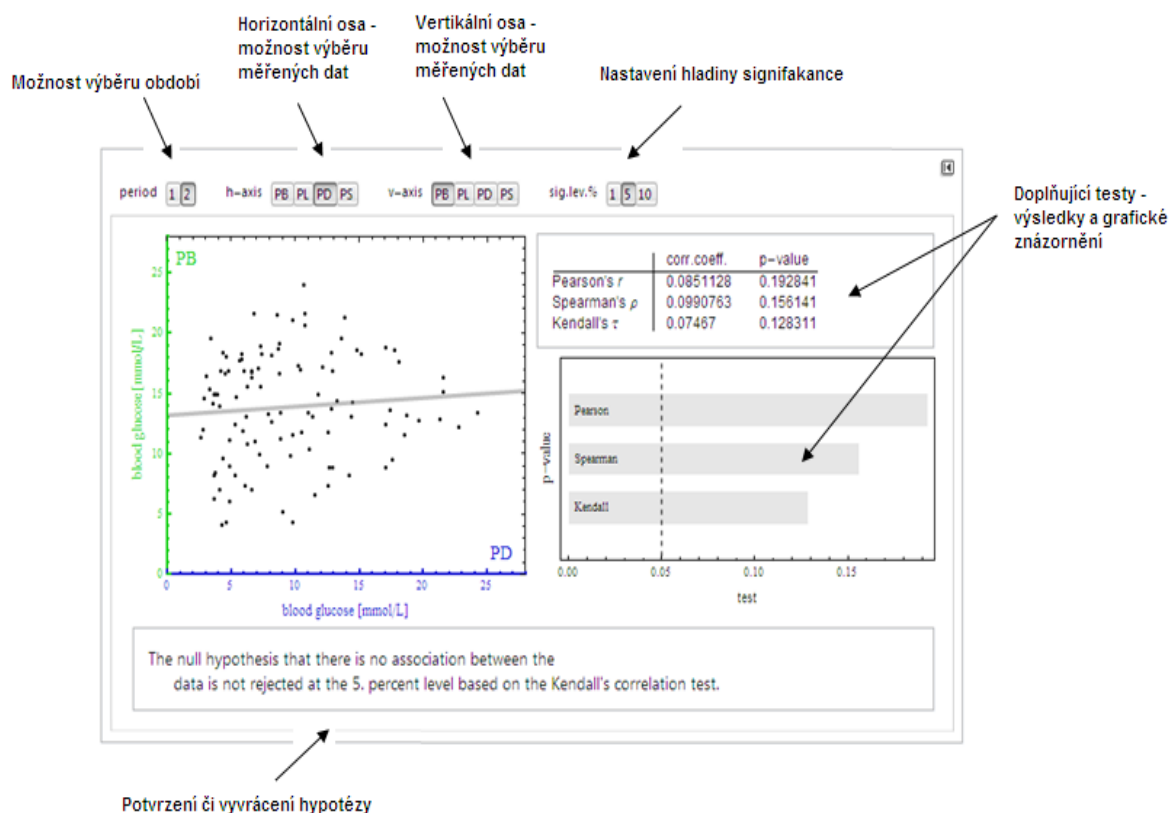
Nezávislost vzorků

V této části interaktivního softwaru byla testována nezávislost vzorků pomocí nulové hypotézy (obrázek 46, 47). V grafickém okně lze nastavit období, horizontální a vertikální osu pro jednotlivé měření PB, PL, PD, PS a hladinu signifikance (1,5 nebo 10 %).

Dále jsou uvedeny testy pro Pearsonův koeficient, Spearmanův korelační koeficient a Kendallův koeficient, tyto výsledky jsou zde zobrazeny pomocí tabulky a grafického znázornění. V neposlední radě je uvedeno, zda hypotéza je zamítnuta či nikoli.



Obrázek 46. Zobrazení nezávislosti vzorků PL/PS v prvním období, hypotéza je zamítnuta.

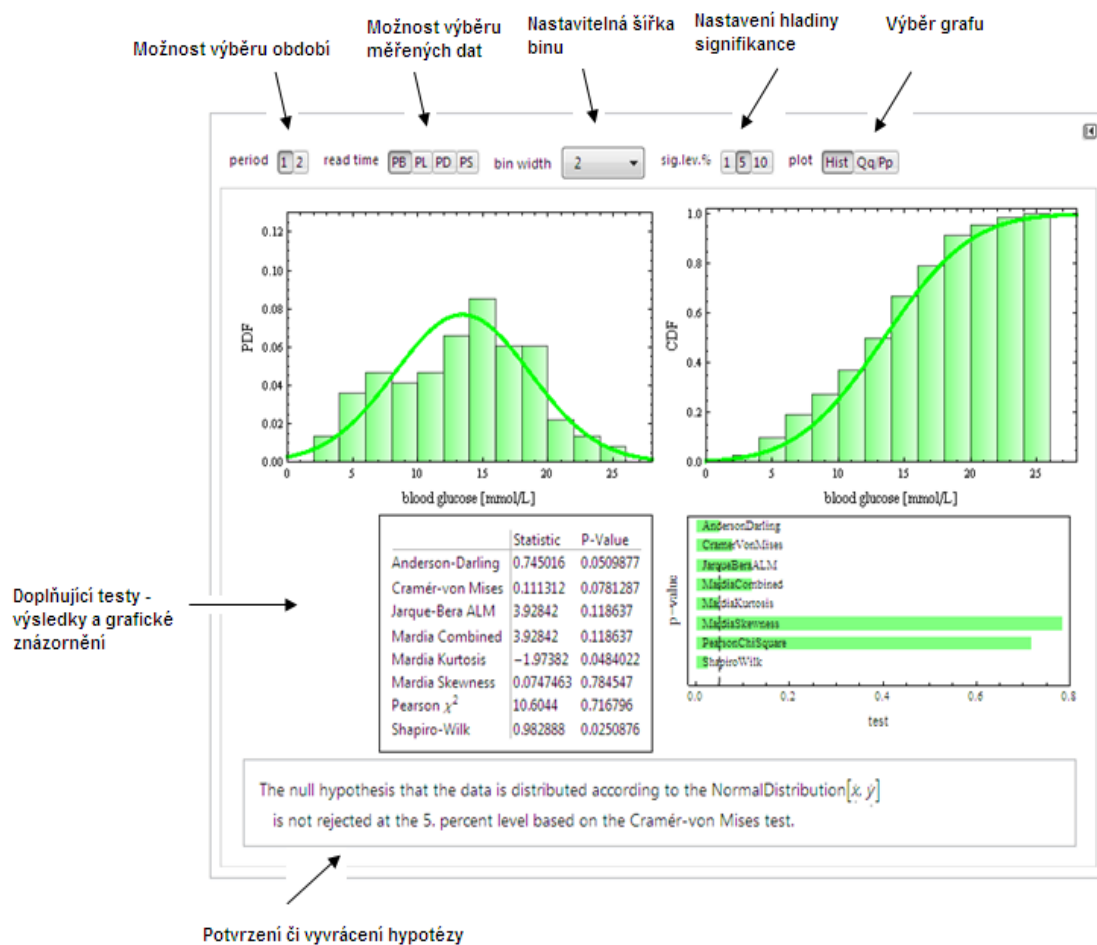


Obrázek 47. Zobrazení nezávislosti vzorků PD/PB v druhém období, hypotéza potvrzena.

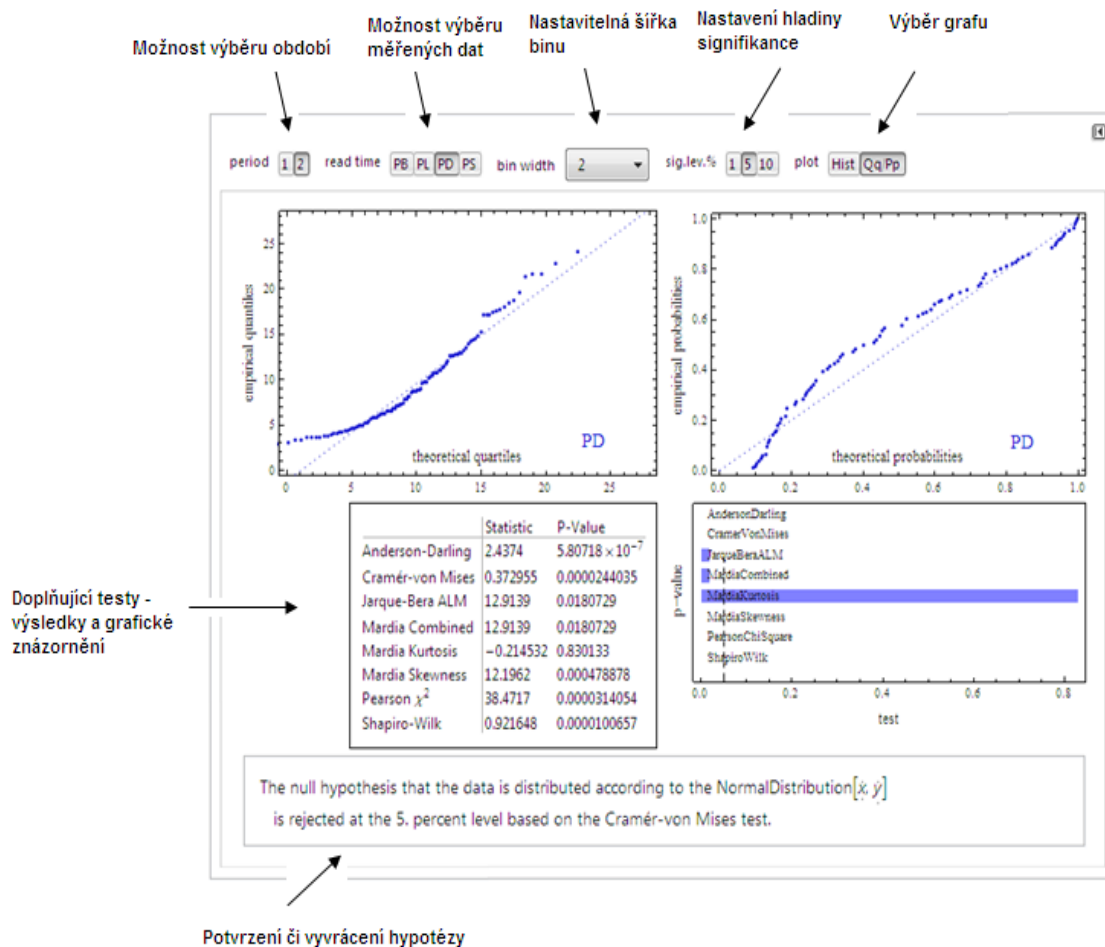
Test normality

V této části byla data testována pro svou normalitu, opět za pomoci potvrzení nebo vyvrácení nulové hypotézy (obrázek 48, 49). V grafickém okně lze nastavit období, jednotlivé měření PB, PL, PD, PS, šířku binu, hladinu signifikance (1, 5 nebo 10 %) a zobrazení grafu (histogram, Q-Q graf nebo P-P graf).

Dále jsou uvedeny následující testy normality: Andersonův-Darlingův test, Cramérův-von Misesův test, Jarqueho-Berův test, Mardiův kombinovaný test, Mardiův test špičatosti, Pearsonův χ^2 test a Shapirův-Wilkův test. Výsledky těchto testů jsou zde zobrazeny pomocí tabulky a grafického znázornění. Je zde rovněž uvedena informace, zda hypotéza je zamítnuta či nikoli.



Obrázek 48. Zobrazení testu normality pomocí histogramu, pro první období ranních glykemií, hypotéza je potvrzena.

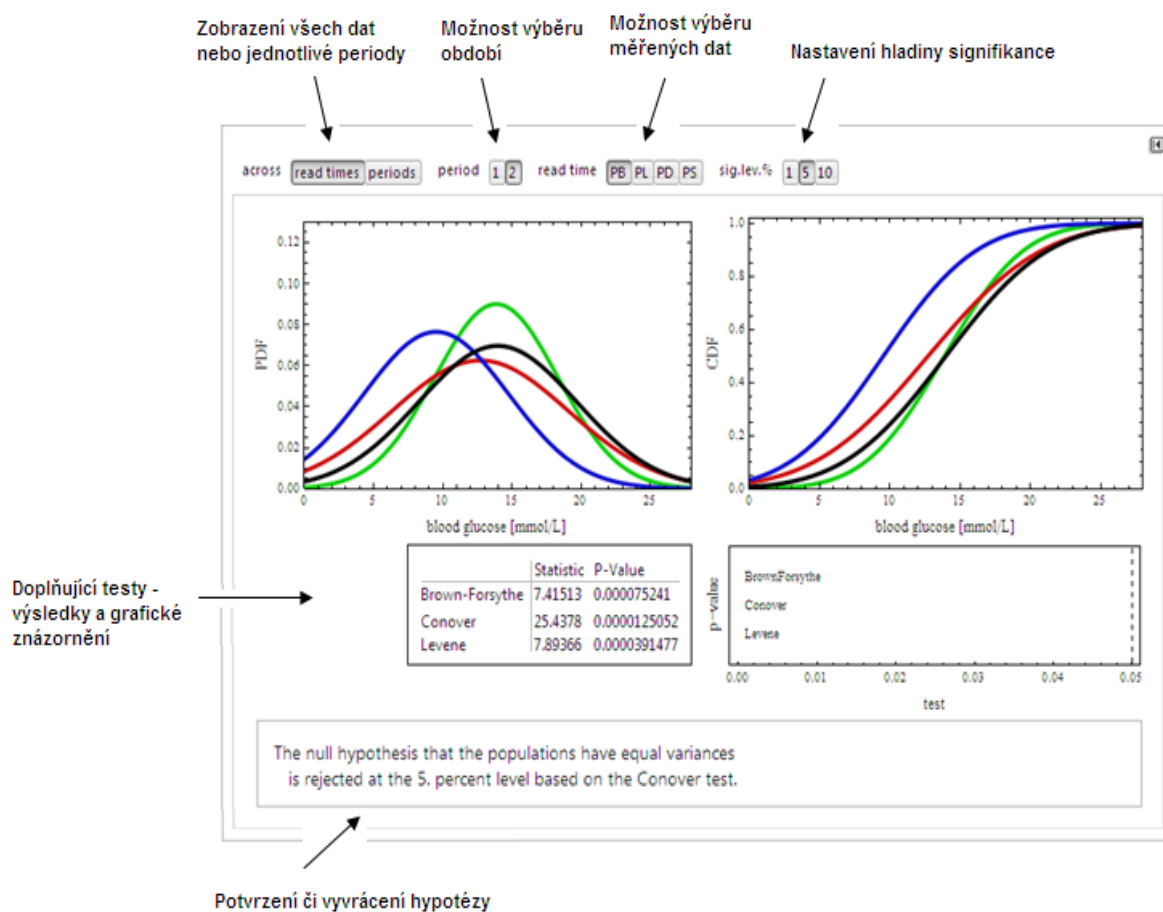


Obrázek 49. Zobrazení testu normality pomocí Q-Q a P-P grafu, pro druhé období glykemií měřených před obědem, hypotéza je zamítnuta.

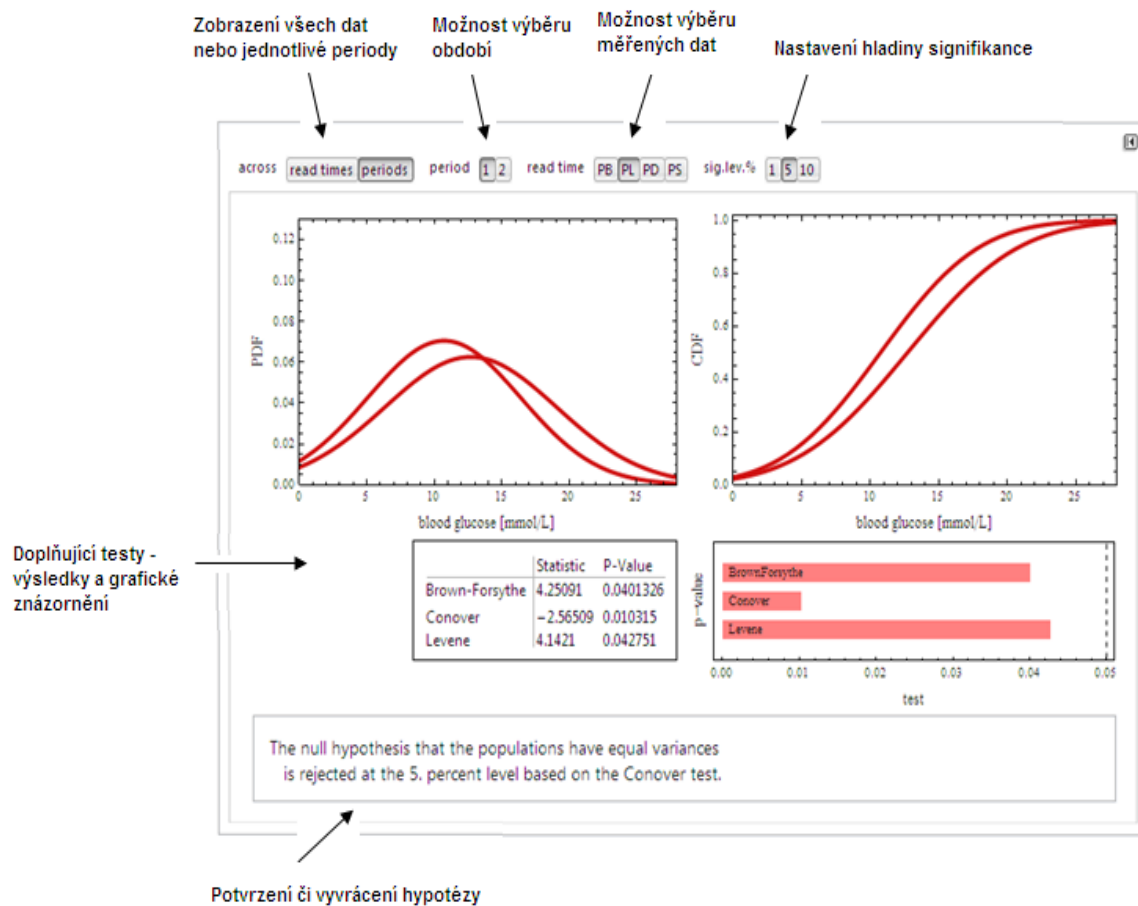
Test homoskedasticity (stejnorozptylovost)

Podstatou tohoto testu je ověření, že rezidua mají stejný konstantní rozptyl (obrázek 50, 51). V interaktivním programu lze zobrazit jakékoliv období, ve kterém se znázorní buďto všechny naměřené glykemie (PB, PL, PD a PS) nebo jen jedna z nich. Také lze nastavit hladiny signifikance (1, 5 nebo 10 %).

Dále jsou uvedeny následující testy – Brownův-Forsythův test, Conoverův test a Levenův test, jsou zobrazeny jak v tabulce tak vyneseny do grafu. Výsledek hypotézy je uveden v tabulce pod grafy.



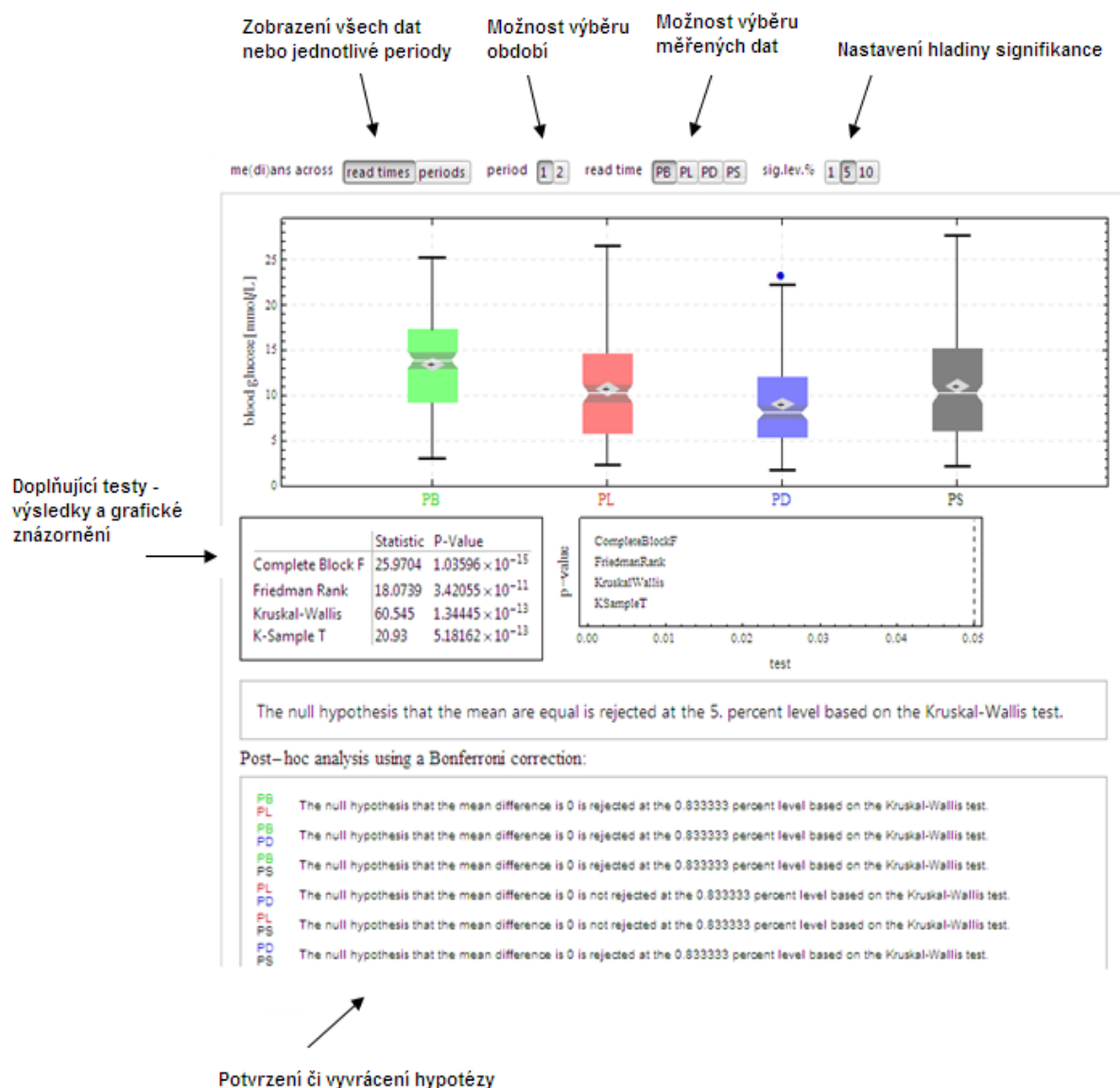
Obrázek 50. Zobrazení homoskedasticity, pro druhé období všech měřených glykemií, hypotéza je zamítnuta.



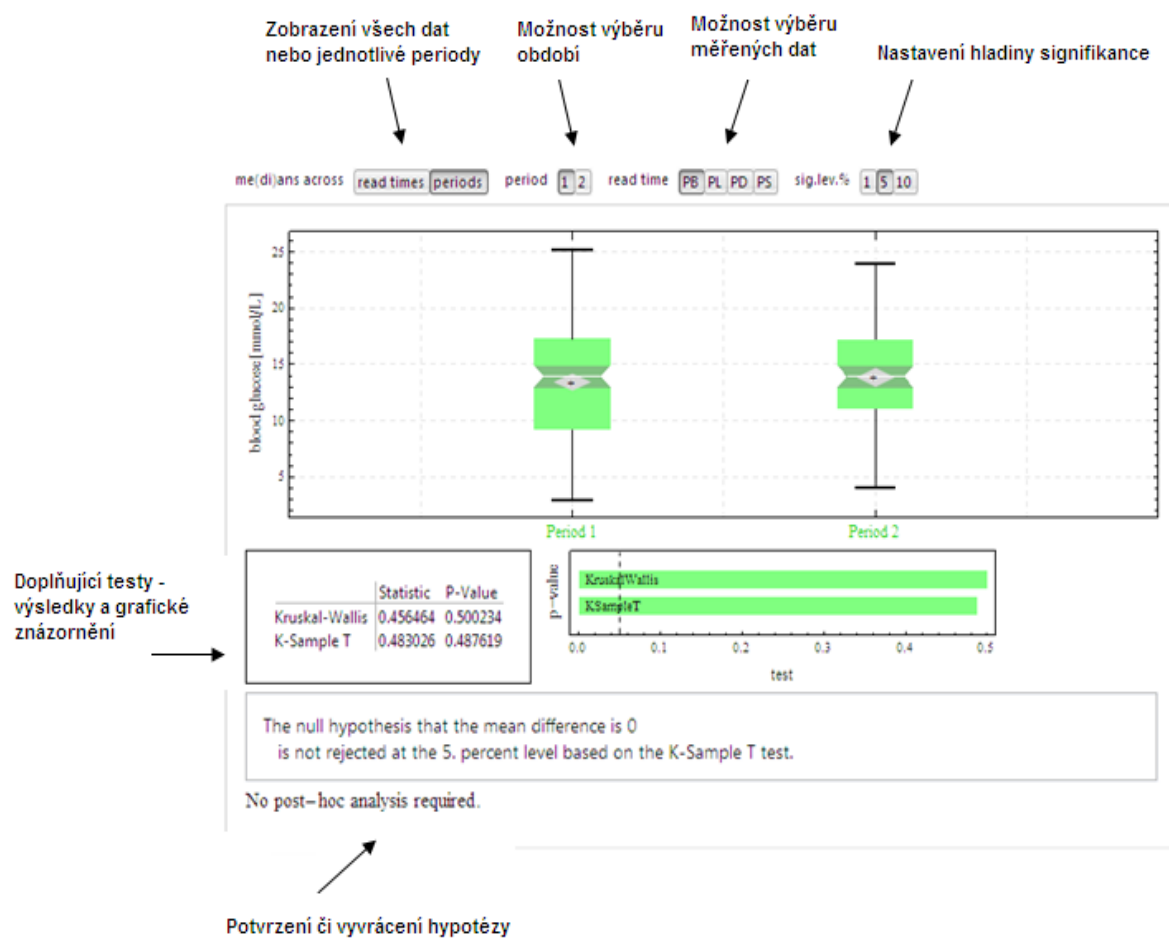
Obrázek 51. Zobrazení homoskedasticity, pro první období glykemií měřených před obědem, hypotéza je zamítnuta.

Test na rovnost průměrů/mediánů

Pro testování rovnosti průměrů/mediánů znázorněním pomocí krabicových grafů a k potvrzení jednotlivých hypotéz, bylo vytvořeno prostředí, ve kterém je možno zobrazit výsledky buď pro jednotlivé období nebo pro jednotlivé měření glykemie (PB, PL, PD a PS). Potvrzení či vyvrácení hypotézy je uvedeno v tabulce (obrázek 52, 53).



Obrázek 52. Testování na rovnost průměrů/ mediánů pro první období.



Obrázek 53. Testování na rovnost průměrů/ mediánů pro ranní glykemie.

8.1.2 Výsledky praktické části A

Časová závislost:

Výsledkem je grafické zobrazení měřených glykemií a zjištění trendu glykemie v daném časovém úseku, zda má charakter vzrůstající nebo naopak klesající. Z výsledků jsou patrné časté výkyvy glykemie, z těchto důvodů byla provedena podrobnější statistika naměřených hodnot glykemie.

Vizualizace dat:

Hodnoty glykemie byly zpracovány a následně zobrazeny v grafické podobě, a to ve formě několika typu grafů – bodový, krabicový, histogram, Q-Q graf a P-P graf. Výsledky vyhodnocení dat jsou zobrazeny v doplňkové tabulce, která obsahuje tyto statistické údaje: délka (celkový počet) hodnocených dat, střední hodnota, useknutý průměr, průměr, minimální a maximální kvartily, interkvartilový rozsah, minimální hodnota, maximální hodnota, rozptyl, směrodatná odchylka, střední odchylka, medián, variační koeficient, šikmost, špičatost, koeficient šikmosti a koeficient špičatosti.

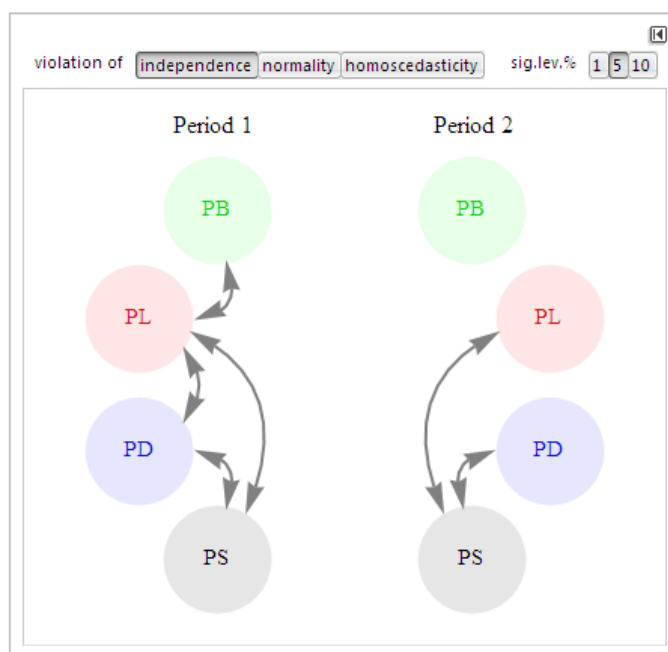
Test nezávislosti vzorků:

Měřená data (PB, PL, PD, PS) byla porovnávána mezi sebou v prvním a druhém časovém období samostatně a následně vyhodnocena.

Nulová hypotéza byla zamítnuta v prvním období pro následující porovnávaná data: PB/PL, PL/PD, PL/PS a PD/PS.

Nulová hypotéza byla zamítnuta v druhém období pro následující porovnávaná data: PL/PS a PD/PS.

Tyto výsledky nezávislosti vzorků jsou znázorněny na obrázku 54. Jednotlivé zkoumané data, které byly mezi sebou porovnávány a následně zamítnuty, jsou spolu navzájem spojeny šipkou.



Obrázek 54. Výsledek testu nezávislosti vzorků.

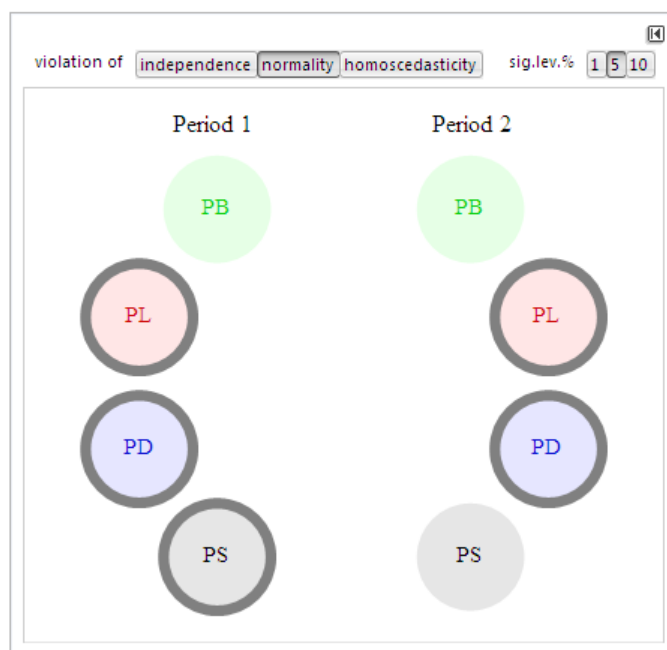
Test normality:

Test byl proveden pro jednotlivá data (PB, PL, PD, PS) ve dvou obdobích. Test probíhal opět na základě potvrzení či zamítnutí nulové hypotézy.

Pro první období byla nulová hypotéza zamítnuta pro měřená data v období měření glykemie před obědem, večerí a před spánkem. Nulová hypotéza byla potvrzena na datech, kde byla glykemie měřená ráno.

Pro druhé období byla nulová hypotéza zamítnuta pro měřená data v období měření glykemie před obědem a před večerí. Nulová hypotéza byla potvrzena na datech, kde byla glykemie měřena ráno a před spánkem.

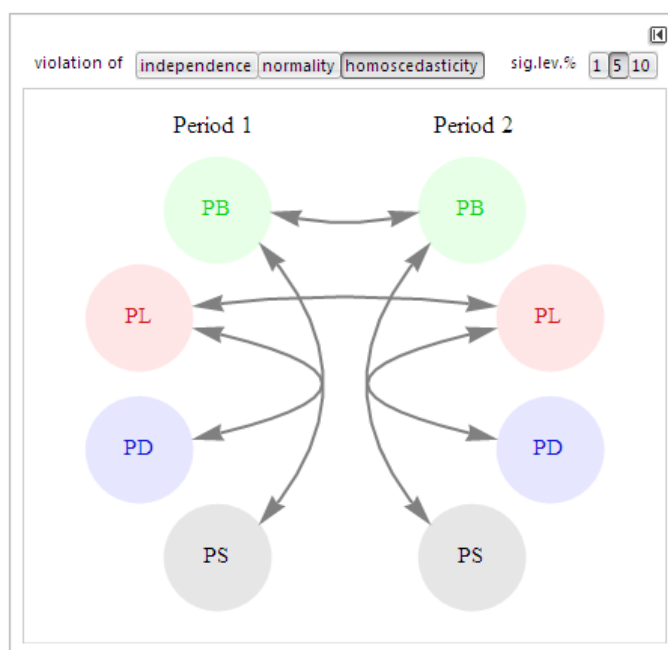
Výsledky tohoto testu jsou znázorněny na obrázku 55, tučně jsou zobrazeny data, u kterých byla nulová hypotéza zamítnuta.



Obrázek 55. Výsledek testu normality.

Test homoskedasticity:

Tímto testem byla měřená data porovnávána na základě předpokladu testů o shodě středních hodnot. Pro první období byla nulová hypotéza potvrzena pro glykémii měřenou ráno, před večerí a před spánkem. Naopak zamítnuta byla data, kdy glykémie byla měřena před obědem. Pro druhé období byla nulová hypotéza potvrzena pro stejné měřené období jako v prvním období, tedy glykémie měřená ráno, před večerí a před spánkem. Zamítnuta byla data glykémie měřené před obědem. Výsledky jsou zobrazeny na obrázku 56, pomocí šipek jsou znázorněny střední hodnoty, které jsou shodné.



Obrázek 56. Výsledek testu homoskedasticity.

Test na rovnost průměrů/mediánů:

Výsledky jsou znázorněny pomocí krabicových grafů pro jednotlivé měřené glykemie. V tabulce pod grafem jsou vypsány jednotlivé výsledky porovnaných glykemií a je zde uvedena informace o potvrzení či zamítnutí nulové hypotézy.

Nulová hypotéza byla zamítnuta v prvním období pro následující porovnávaná data: PB/PL, PB/PD, PB/PS a PD/PS. Naopak potvrzena byla pro následující data: PL/PD a PL/PS.

Nulová hypotéza byla zamítnuta v druhém období pro následující porovnávaná data: PB/PD, PL/PD a PD/PS. Naopak potvrzena byla pro následující data: PB/PL, PB/PS a PL/PS.

Ostatní výsledky pro jednotlivá měření glykemie, jsou vždy uvedena v grafickém výstupu interaktivního softwaru, kdy je nulová hypotéza pravdivá nebo nikoli.

8.1.3 Závěr praktické části A

Výsledky této analýzy poskytují grafický přehled dlouhodobého trendu hodnot glykemie. Tato konkrétní data ukazují na neuspokojivě kompenzovaný diabetes, zejména na glykémii před spánkem. Jelikož se jedná o data patřící pediatrickému pacientovi, poskytla tato přehledná statistická analýza rodičům informaci o dlouhodobé glykémii. Rodiče tento neuspokojivý výsledek podnítil k přísnějšímu

dohledu dítěte, edukaci a diabetolog na základě tohoto zjištění upravil jednotky a typ inzulinu a počet jednotek sacharidů.

Vytvořené prostředí je možno využít ke zpracování jakýchkoliv jiných dat z glukometru, získaných v určitých časových obdobích.

8.2 Praktická část B – Statistické vyhodnocení dat z CGM a laboratorních hodnot HbA1c

Cílem praktické části B je otestovat možnost srovnání naměřených hodnot glykemie, v průběhu několika období, pomocí dat získaných z kontinuálního monitoringu krevní glykemie. A následně z těchto výsledků zjistit, zda je diabetik schopen ovlivnit hodnotu laboratorních výsledků HbA1c, ať už negativně či pozitivně.

8.2.1 Metodika a zpracování

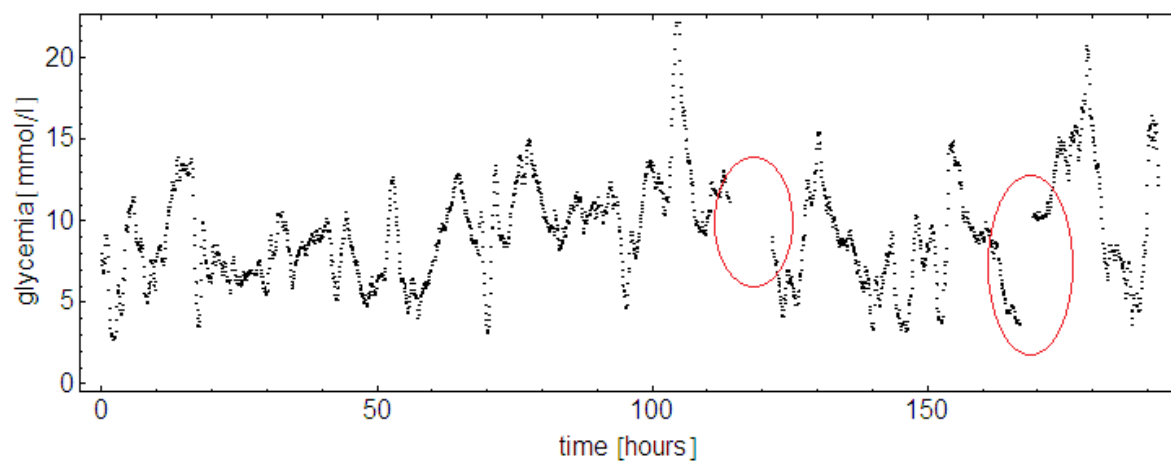
Zhodnocení měřené glykemie pomocí kontinuálního monitoringu probíhalo na jedenácti pacientech, kteří měli zaveden senzor CGM po dobu několika dnů v různých časových intervalech. Během získávání těchto dat, byla pacientům několikrát stanovena laboratorní hodnota HbA1c. Participace pacientů byla podmíněna jejich souhlasem.

Senzor byl každodenně kalibrován, pravidelně co dvanáct hodin, pomocí glukometru. Data byla získána od pacientů s diabetem 1. typu, kteří jsou léčeni inzulinem aplikovaným pomocí inzulinové pumpy. Jednotlivé hodnoty krevní glykemie byly po ukončení měření staženy do programu CareLink personal a následně byly využity pro statistické zpracování. Měření pomocí kontinuálního monitoringu probíhalo u každého pacienta v různých obdobích a po různě dlouhou dobu.

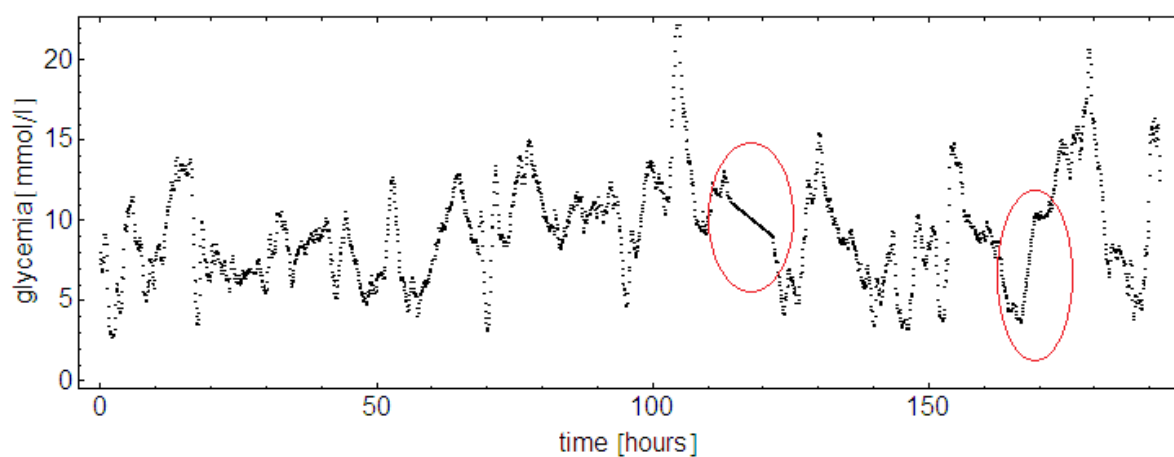
Získané data glykemie byly nejprve graficky znázorněny, výsledkem byly průběhy glykemie za určitou dobu, kdy byl senzor CGM využíván. V některých záznamech však bylo patrné přerušení měření, které se projevovalo nespojitostí dat, což je znázorněno v grafu 1. Z tohoto důvodu bylo nutno provést lineární interpolaci¹² dat. Příklad interpolace je uveden v grafu 2. Dále bylo nutno data přefiltrovat pomocí Savitzkyho-Golayova filtru¹³, znázorněno v grafu 3.

¹² Lineární interpolace – je metoda prokládání křivek za použití lineárních mnohočlenů. Lineární interpolace je skupina referenčních bodů $(x_0, y_0), (x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ definována jako spojení lineárních interpolantů mezi každou dvojicí referenčních bodů. Výsledkem je nesouvisle odvozená souvislá křivka. Lineární interpolace je často používána pro zaplnění mezer.

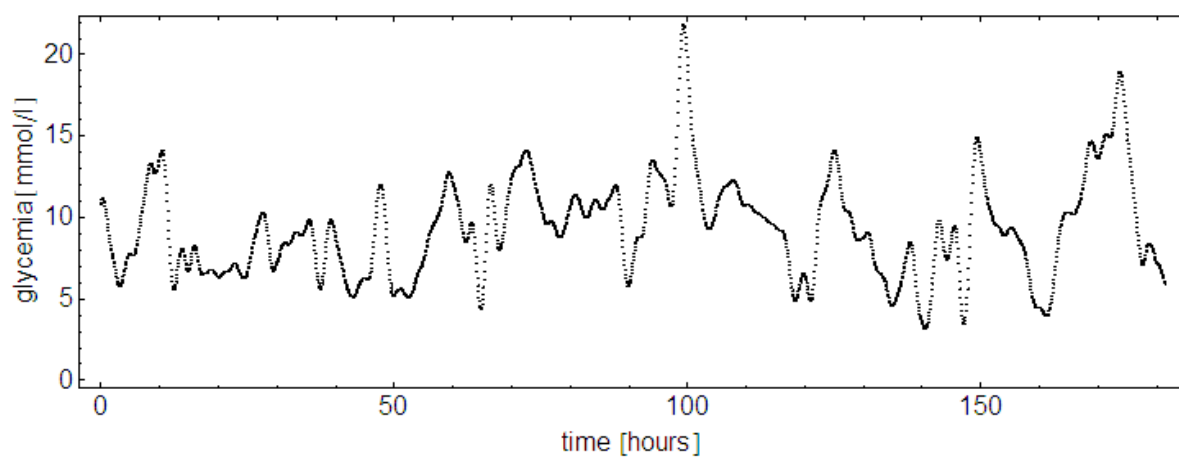
¹³ Savitzkyho-Golayův filtr – je vyhlazovací filtr (také nazývaný digitální polynomiální vyhlazovací filtr nebo vyhlazovací filtr metodou nejmenších čtverců). Typicky je používán k vyhlazení zašuměného signálu.



Graf 1. Průběh glykemie s přerušným měřením.

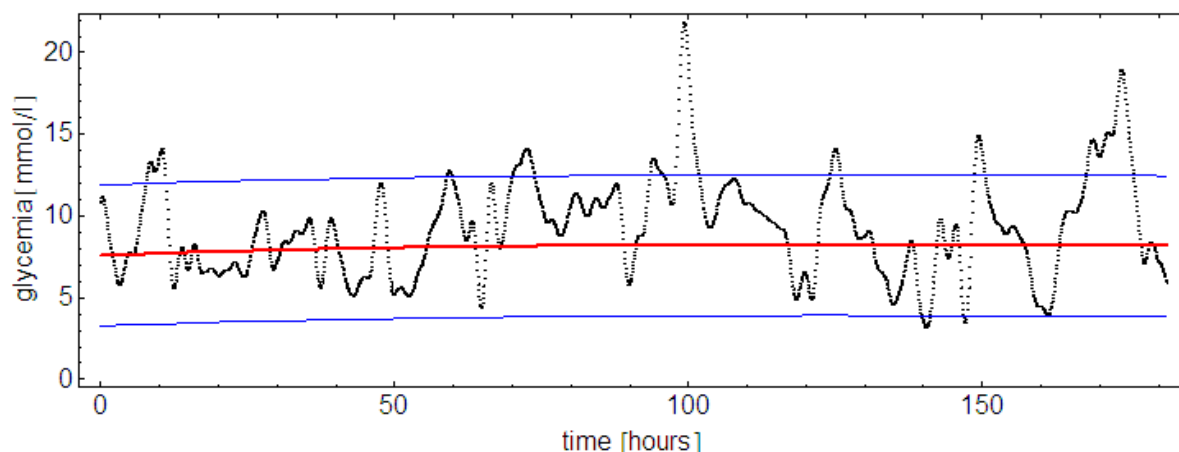


Graf 2. Průběh glykemie s využitím lineární interpolace.



Graf 3. Průběh glykemie s využitím Savitzkyho-Golayova filtru.

Po těchto úpravách byla provedena lineární regrese¹⁴ filtrovaných dat. Došlo tedy k proložení hodnot v grafu přímkou. Červená přímka znázorňuje regresní přímku a modré přímky značí konfidenční pás – zde leží 95 % všech dat, znázorněno v grafu 4.



Graf 4. Lineární regrese filtrovaných dat.

K této lineární regresi je vždy připojena tabulka se statistickými údaji o daném záznamu (tabulka 6), z které poté vyvozujeme závěr, o jaké data se jedná. V tomto případě se jedná o signifikantní data.

Tabulka se statistickými údaji zahrnuje:

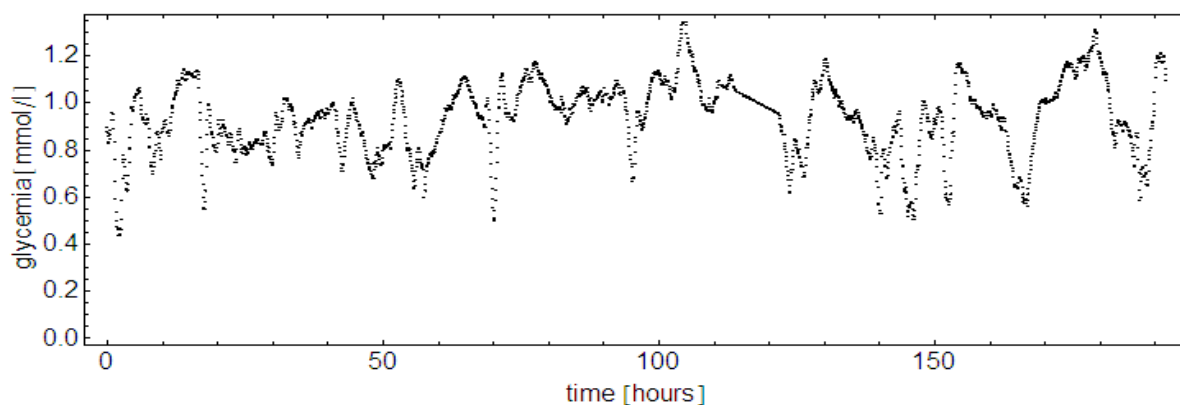
- Estimate – odhad
- Standard Error – směrodatná odchylka
- t-Statistic – testová statistika t
- P-Value – dosažená hladina významnosti (signifikance)
- Confidence Interval – interval spolehlivosti

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	7.6094	0.0580297	131.129	$2.70609925201 \times 10^{-1752}$	1	7.6094	0.0580297	{7.49564, 7.72316}
t	0.00310084	0.000203797	15.2153	2.59253×10^{-51}	t	0.00310084	0.000203797	{0.00270133, 0.00350036}

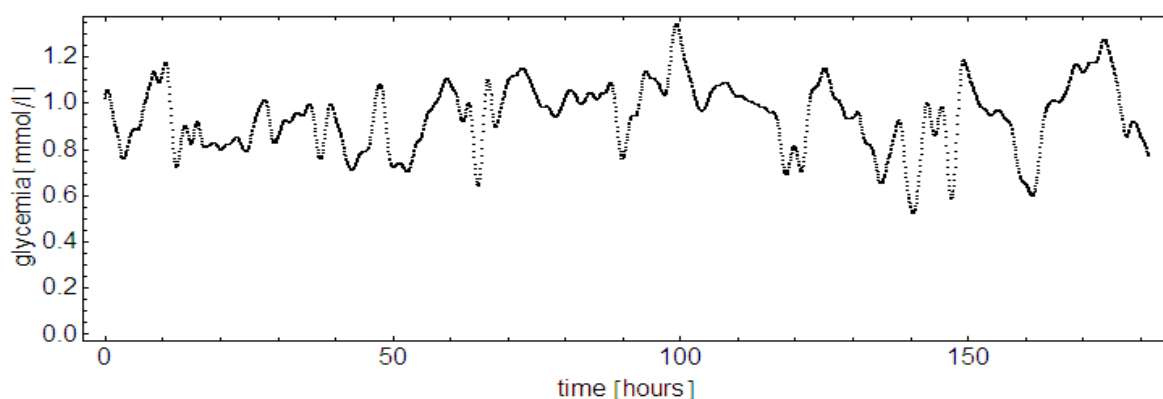
Tabulka 6. Tabulka se statistickými údaji filtrovaných dat.

¹⁴ Lineární regrese – představuje aproximaci daných hodnot polynomem prvního řádu (přímkou) metodou nejmenších čtverců.

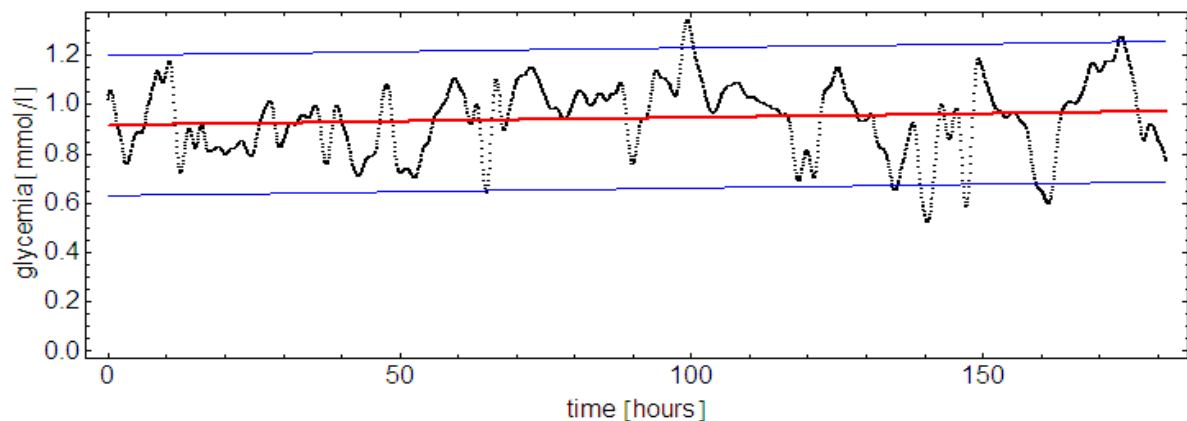
Jelikož bylo zjištěno, že se jedná o data, které nejsou normálně rozdělena, bylo použito logaritmicko-normální rozdělení neboli log-normální rozdělení. Původní data byla následně transformována pomocí logaritmu na nová data, pro která je model normálního rozdělení přijatelný. Následná analýza byla tudíž provedena na transformovaných datech.



Graf 5. Interpolovaná data – použití logaritmu.

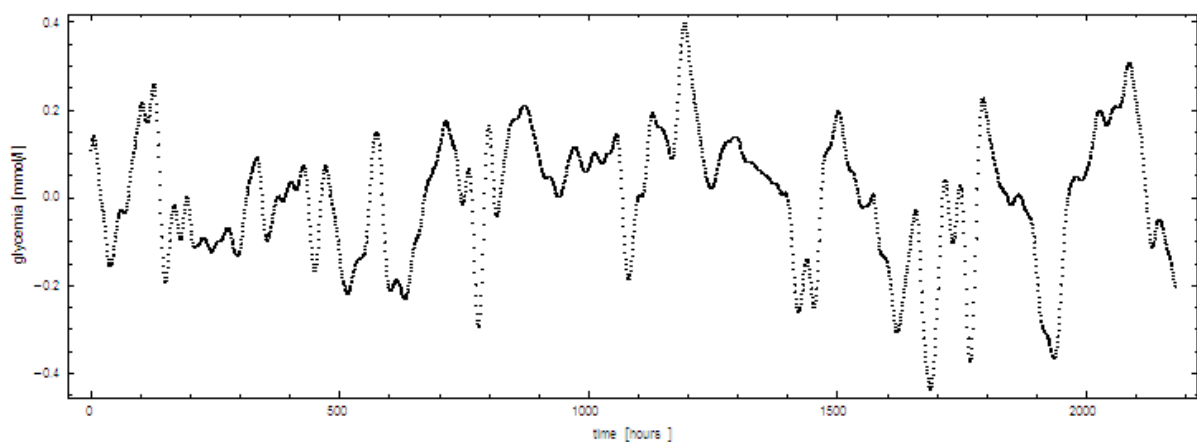


Graf 6. Filtrovaná data – použití logaritmu.



Graf 7. Lineární regrese – použití logaritmu.

Pro ověření či vyvrácení, zda se jedná o normální rozdělení, bylo použito reziduí. Pro kteroukoliv přímku lze spočítat hodnoty reziduí, což jsou vzdálenosti (rovnoběžné s vertikální osou) od bodů k přímce. Reziduem je tedy rozdíl mezi skutečnou (pozorovanou) hodnotou a hodnotou na přímce. Rezidua mají mít normální rozdělení s nulovou střední hodnotou a jednotkovou směrodatnou odchylku. Rezidua byla znázorněna v grafické podobě (graf 8) a navíc doplněna tabulkou se statistickými testy a v neposlední řadě informace o střední hodnotě (tabulka 7).



Graf 8. Grafické znázornění rezidua.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	7.34018	3.02342×10^{-8}
Cramér-von Mises	1.28286	0.
Jarque-Bera ALM	43.1275	0.
Kolmogorov-Smirnov	0.0519415	0.
Kuiper	0.0828568	2.23448×10^{-13}
Mardia Combined	43.1275	0.
Mardia Kurtosis	-0.107662	0.914264
Mardia Skewness	43.0022	5.46774×10^{-11}
Pearson χ^2	164.994	8.40711×10^{-17}
Shapiro-Wilk	0.98931	1.19533×10^{-11}
Watson U ²	1.04811	0.

Střední hodnota

-6.35359×10^{-17}

Tabulka 7. Doplnková tabulka s testy a střední hodnota rezidua.

Z těchto výsledků vyplývá, že analyzovaná data nepodléhají normálnímu rozdělení.

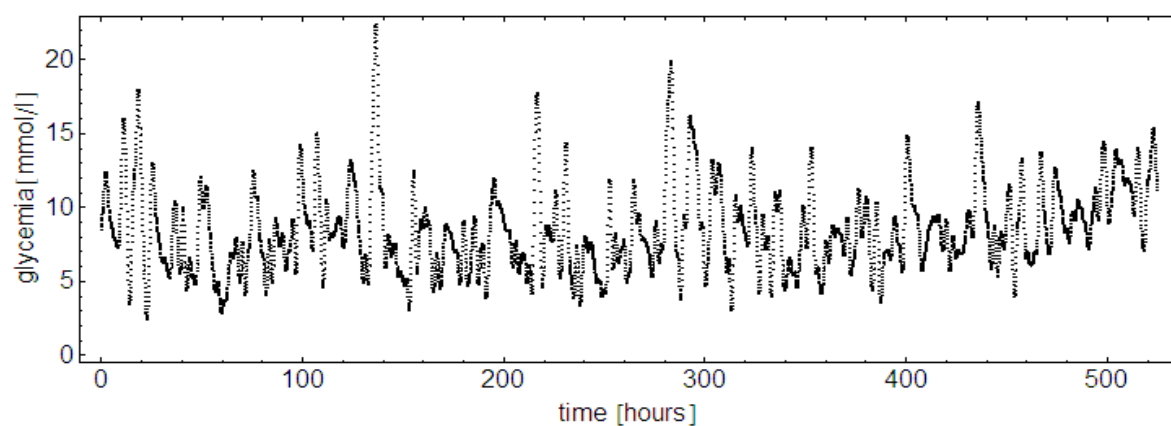
8.2.2 Výsledky praktické části B

Pacient č. 1

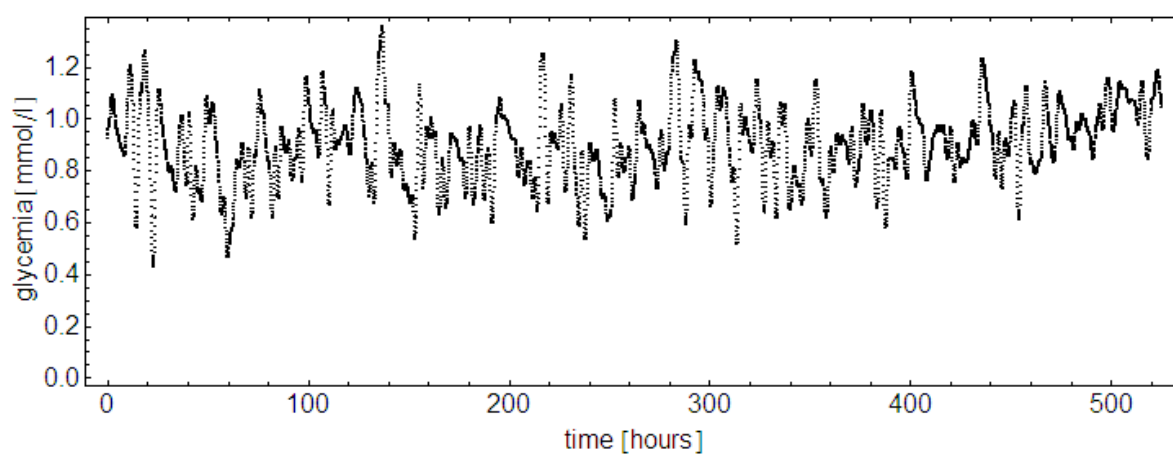
Pacient využíval senzory CGM ve třech obdobích a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c před použitím senzorů, během používání a po ukončení používání.

Tabulka 8. Měřené období – pacient č. 1.

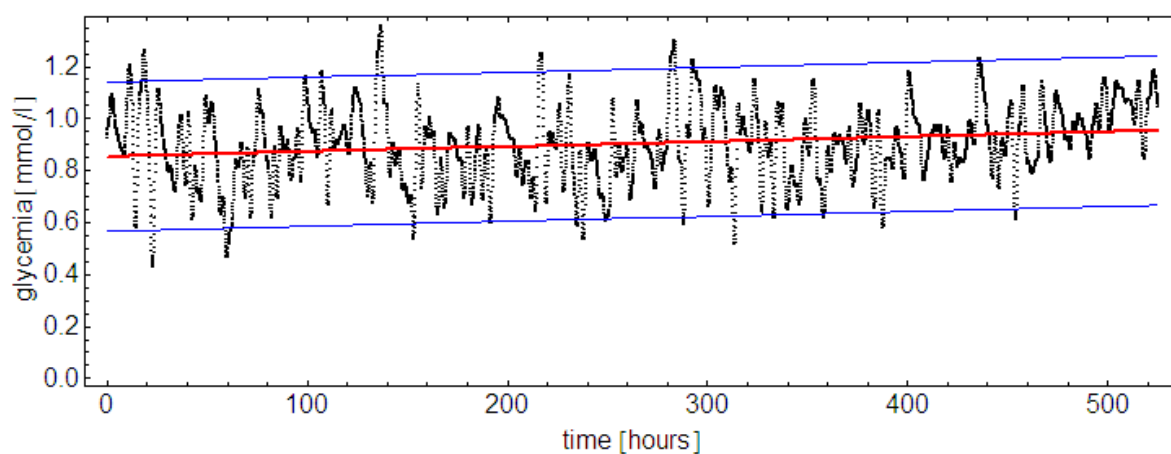
	1.	2.	3.
Měřené období	12.6.2013–4.7.2013	9.7.2013–3.9.2013	17.9.2013–3.12.2013
Hodnota HbA1c	68 mmol/mol	66 mmol/ mol	64 mmol/l



Graf 9. Filtrovaná data měřeného období č. 1.



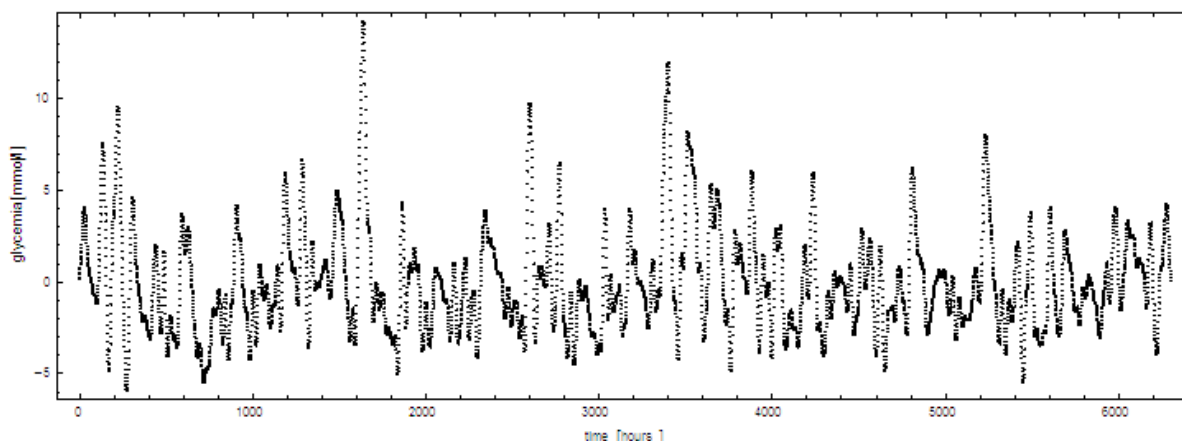
Graf 10. Filtrovaná data měřeného období č. 1 – použití logaritmu.



Graf 11. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.853287	0.00368638	231.47	$1.77628684419 \times 10^{-2089}$	1	0.853287	0.00368638	{0.84606, 0.860513}
t	0.000191012	0.0000121575	15.7114	1.35839×10^{-54}	t	0.000191012	0.0000121575	{0.00016718, 0.000214845}

Tabulka 9. Výsledky lineární regrese.



Graf 12. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	82.8253	0.
Cramér-von Mises	13.2089	0.
Jarque-Bera ALM	2742.82	0.
Kolmogorov-Smirnov	0.0797237	0.
Kuiper	0.13114	1.39549×10^{-19}
Mardia Combined	2742.82	0.
Mardia Kurtosis	36.3601	1.82028×10^{-289}
Mardia Skewness	1415.15	$1.074210638688751 \times 10^{-309}$
Pearson χ^2	910.56	6.25892×10^{-150}
Watson U ²	9.65137	0.

Střední hodnota

4.78014×10^{-15}

Tabulka 10. Výsledky rezidua pro měřené období č. 1.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o statisticky signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že se nejedná o normálně rozdělená data. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

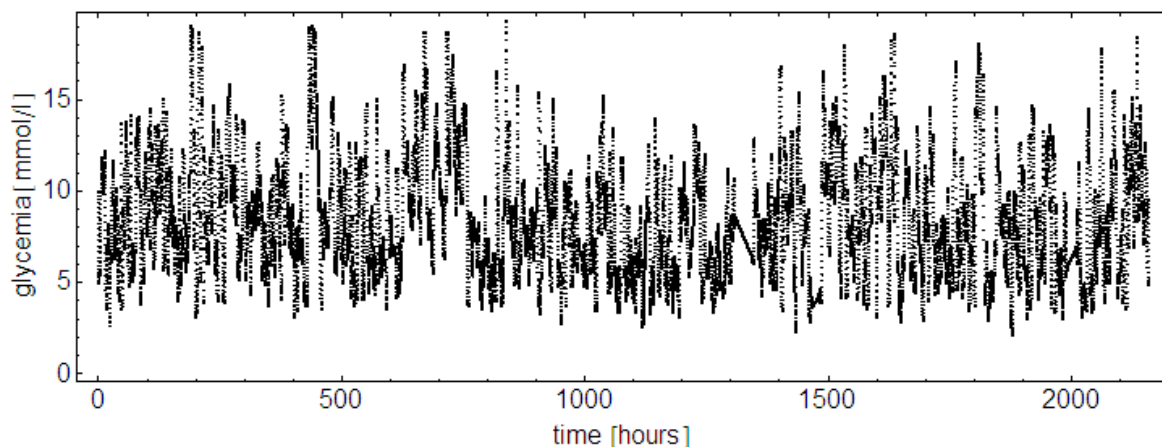
Výsledky zbylých dvou období měření jsou totožné s prvním obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 2

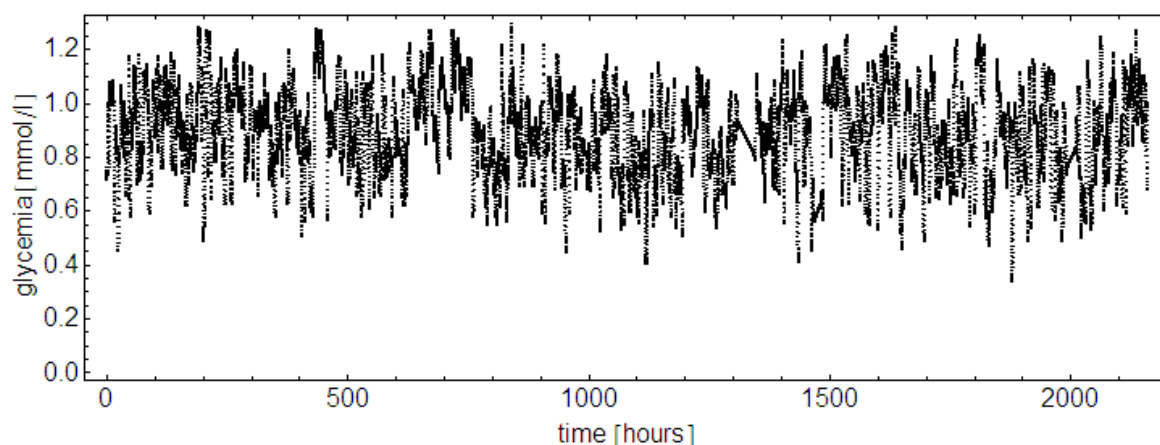
Pacient využíval senzory CGM po dobu 11 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 3x během jednoho roku.

Tabulka 11. Měřené období – pacient č. 2.

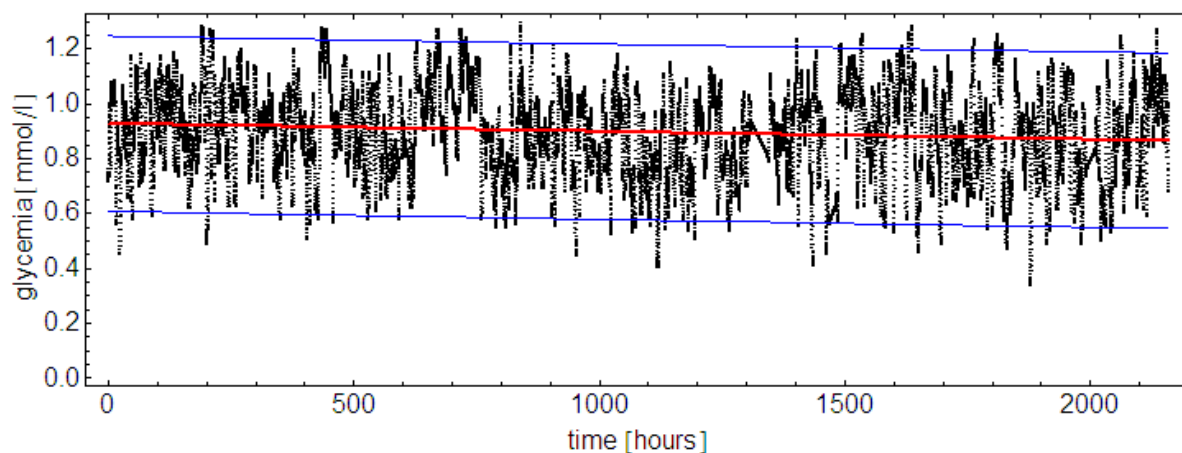
Měřené období		Hodnota HbA1c
1.	22.1.2013–22.4.2013	58 mmol/mol
2.	24.4.2013–2.5.2013	
3.	3.5.2013–28.6.2013	
4.	7.7.2013–23.7.2013	55 mmol/mol
5.	24.7.2013–12.8.2013	
6.	14.8.2013–17.9.2013	
7.	18.9.2013–29.9.2013	
8.	1.10.2013–7.10.2013	
9.	9.10.2013–19.12.2013	
10.	3.1.2014–14.1.2014	54 mmol/mol
11.	15.1.2014–25.1.2014	



Graf 13. Filtrovaná data měřeného období č. 1.



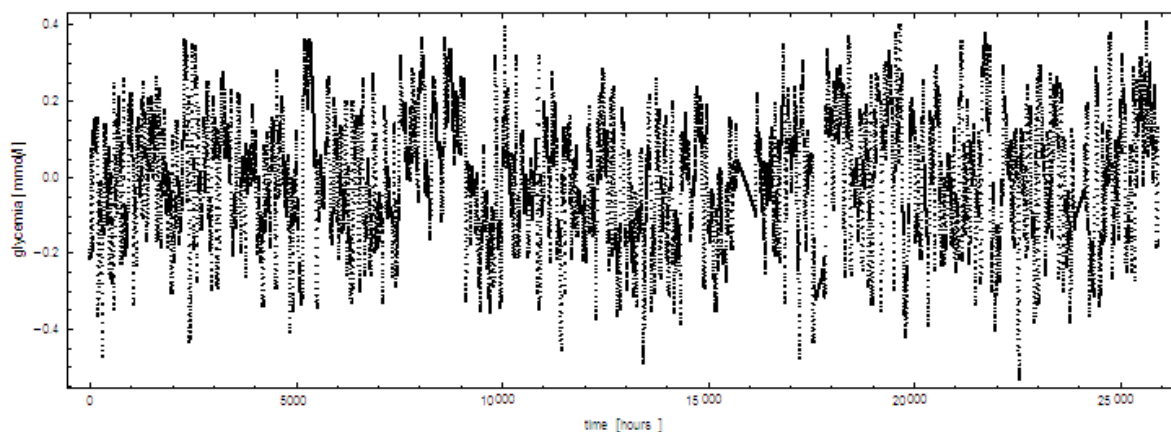
Graf 14. Filtrovaná data měřeného období č. 1 – použití logaritmu.



Graf 15. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.927004	0.00202552	457.663	$3.5940837072 \times 10^{-12419}$	1	0.927004	0.00202552	{0.923034, 0.930974}
t	-0.0000289774	1.62439×10^{-6}	-17.839	9.3342×10^{-71}	t	-0.0000289774	1.62439×10^{-6}	{-0.0000321613, -0.0000257935}

Tabulka 12. Výsledky lineární regrese.



Graf 16. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	27.939	0.
Cramér-von Mises	4.27531	0.
Jarque-Bera ALM	313.349	9.05871×10^{-69}
Kolmogorov-Smirnov	0.0227796	0.
Kuiper	0.0372743	1.39549×10^{-19}
Mardia Combined	313.349	9.05871×10^{-69}
Mardia Kurtosis	-16.1551	1.0454×10^{-58}
Mardia Skewness	52.4445	4.42578×10^{-13}
Pearson χ^2	695.875	2.75918×10^{-84}
Watson U ²	4.06307	0.

Střední hodnota

-1.87542×10^{-13}

Tabulka 13. Výsledky rezidua pro měření období č. 1.

Z výsledků lineární regrese a reziduí vyplývá, že se jedná o signifikantní data a nemůžeme je považovat za normálně rozložená. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

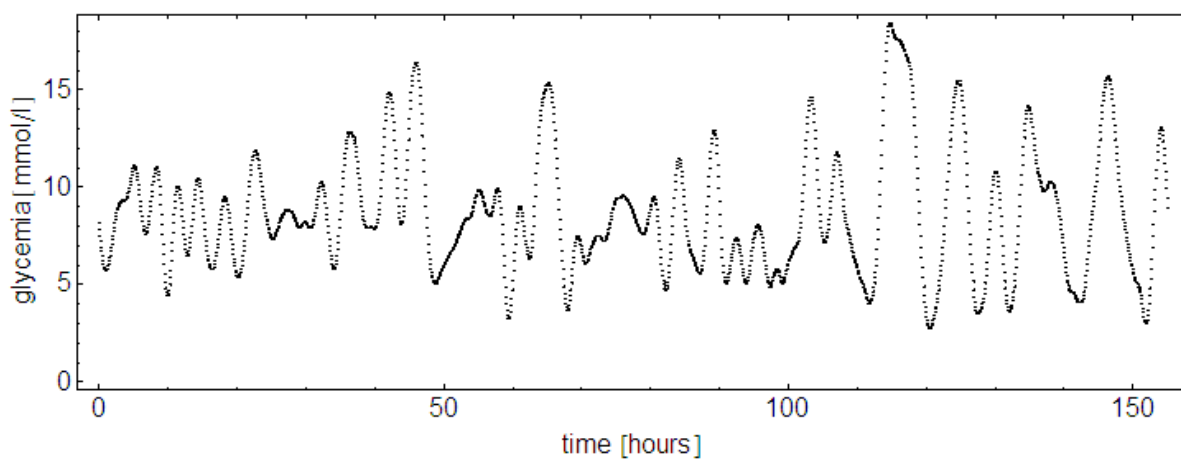
Výsledky zbylých deseti měřených období jsou totožné s prvním obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 3

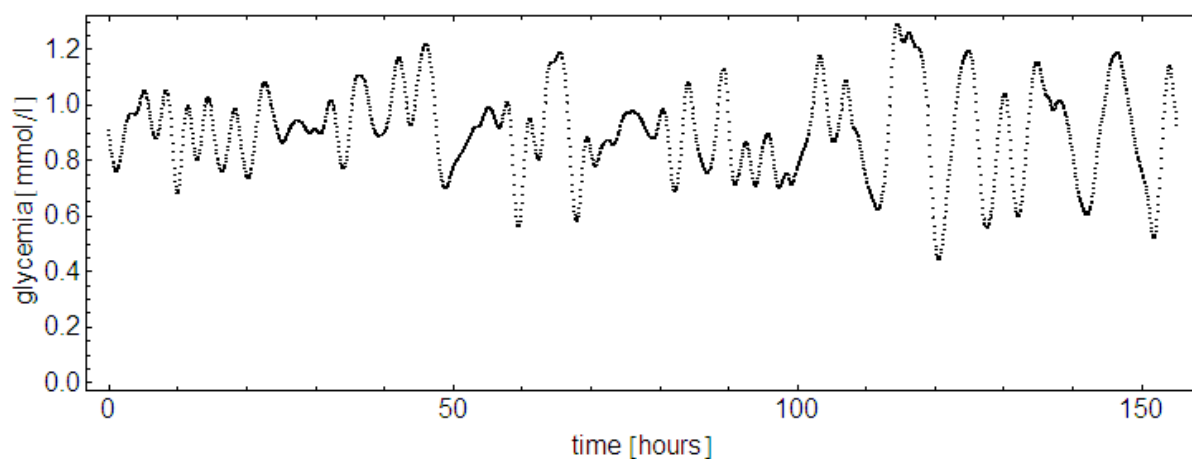
Pacient využíval senzory CGM po dobu 5 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 3x během jednoho roku.

Tabulka 14. Měřené období – pacient č. 3.

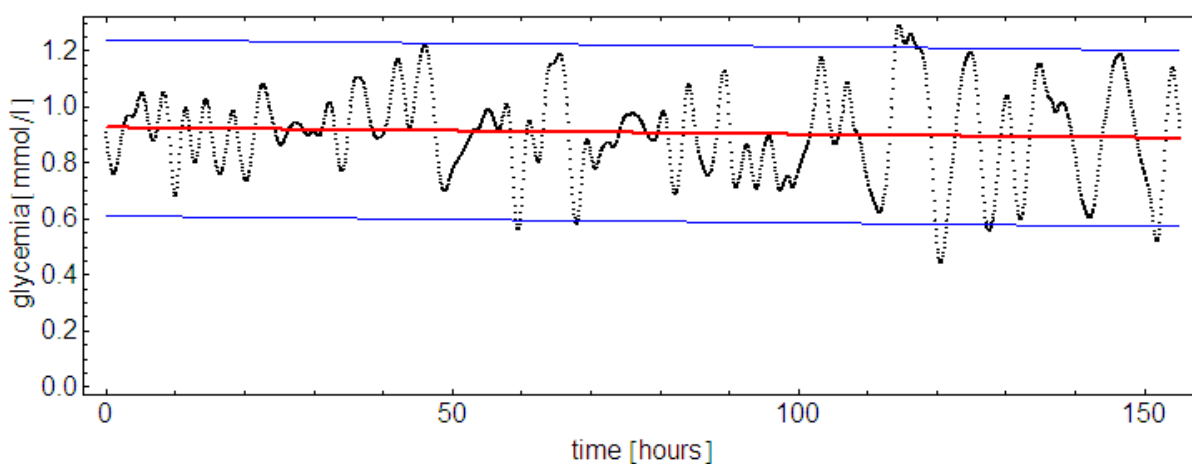
Měřené období		Hodnota HbA1c
1.	31.1.2013–9.2.2013	59 mmol/mol
2.	21.4.2013–28.4.2013	57 mmol/mol
3.	16.5.2013–30.5.2013	
4.	1.6.2013–6.6.2013	
5.	3.9.2013–6.10.2013	59 mmol/mol



Graf 17. Filtrovaná data měřeného období č. 2.



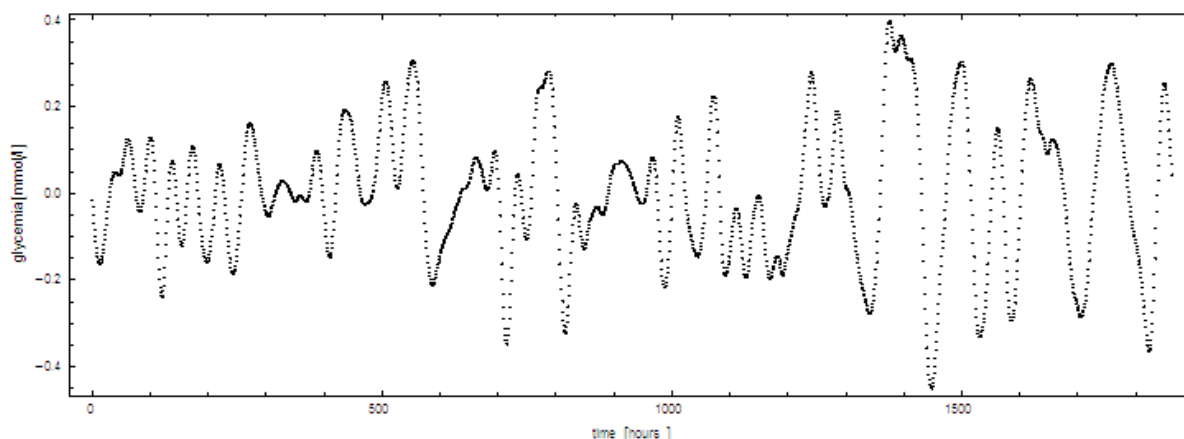
Graf 18. Filtrovaná data měřeného období č. 2 – použití logaritmu.



Graf 19. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.925379	0.00742437	124.641	$1.109472992427 \times 10^{-905}$	1	0.925379	0.00742437	{0.910818, 0.939994}
t	-0.000244766	0.0000828635	-2.95385	0.00317778	t	-0.000244766	0.0000828635	{-0.000407281, -0.0000822509}

Tabulka 15. Výsledky lineární regrese.



Graf 20. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	1.92736	0.0000419403
Cramér-von Mises	0.265225	0.000723495
Jarque-Bera ALM	5.49699	0.0677029
Kolmogorov-Smirnov	0.0264729	0.00295713
Kuiper	0.0498614	0.0000988788
Mardia Combined	5.49699	0.0677029
Mardia Kurtosis	-2.3632	0.0181181
Mardia Skewness	0.00146851	0.969432
Pearson χ^2	102.293	8.34784×10^{-8}
Shapiro-Wilk	0.995167	9.95291×10^{-5}
Watson U ²	0.263899	0.000598973

Střední hodnota

-3.33127×10^{-17}

Tabulka 16. Výsledky rezidua pro měření období č. 2.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že se nejedná o normálně rozdělená data. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu prvních dvou měřených období klesající trend. Avšak po dvou měsíční odmlce, kdy měření pomocí senzoru CGM neprobíhalo, došlo k negativnímu nárůstu hodnoty HbA1c.

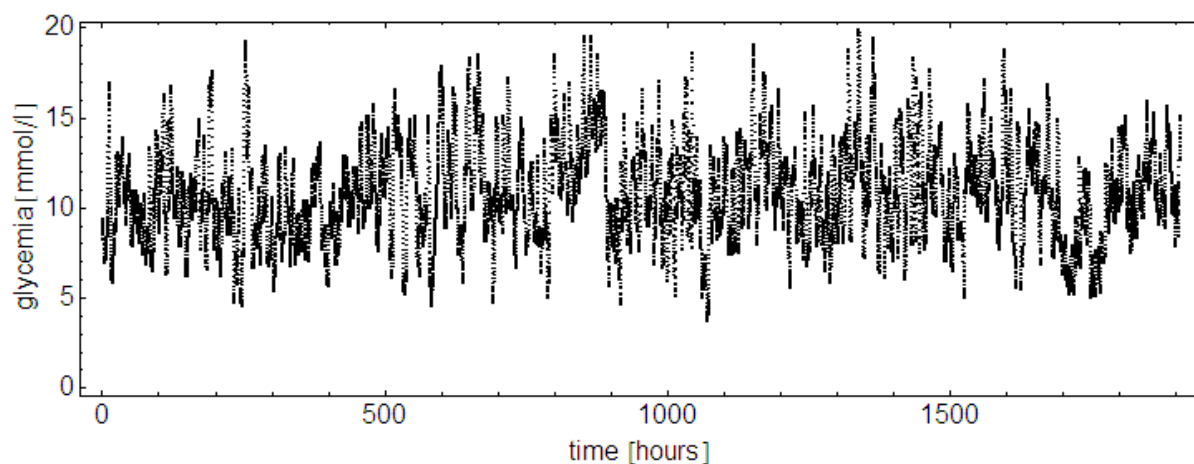
Výsledky zbylých čtyř měřených období jsou totožné s druhým obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 4

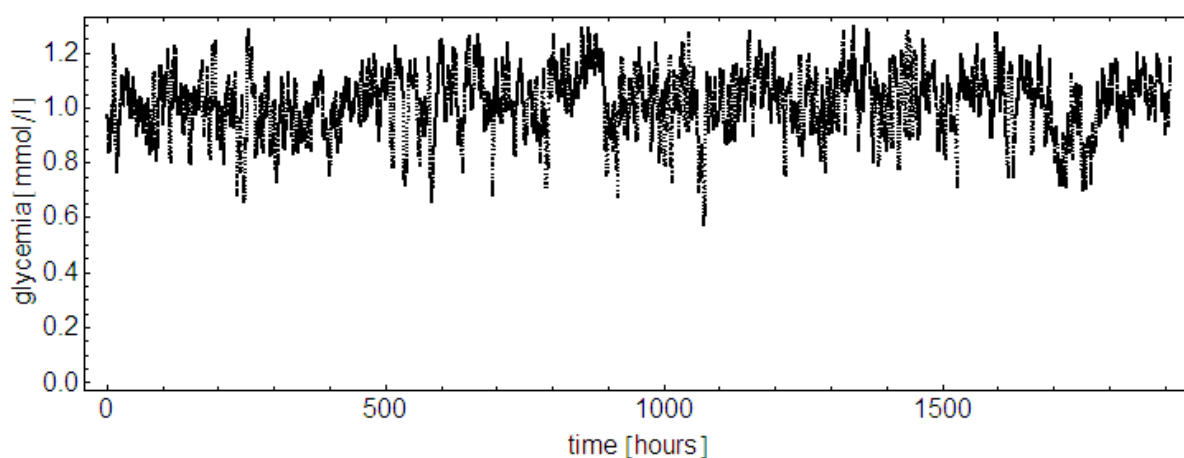
Pacient využíval senzory CGM po dobu 3 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c před použitím senzorů, během používání a po ukončení používání.

Tabulka 17. Měřené období – pacient č. 4.

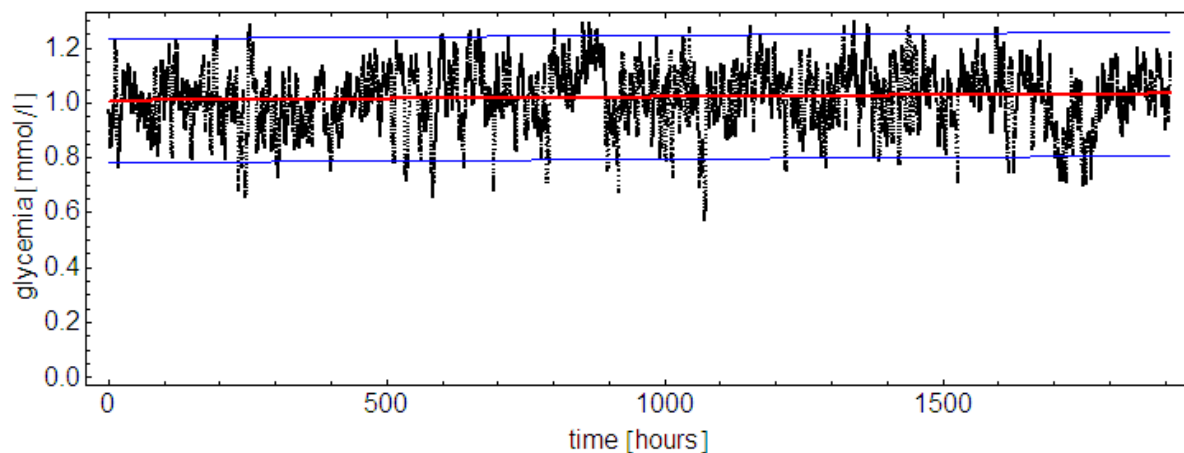
Měřené období	1.	2.	3.
	29.3.2013–18.6.2013	18.7.2013–8.10.2013	14.11.2013–2.2.2014
Hodnota HbA1c	60 mmol/mol	58 mmol/ mol	56 mmol/l



Graf 21. Filtrovaná data měřeného období č. 3.



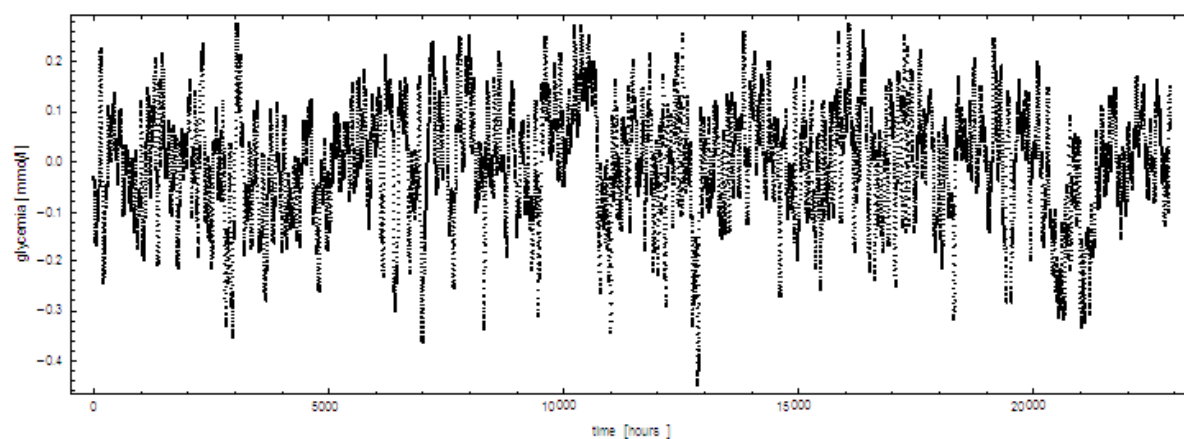
Graf 22. Filtrovaná data měřeného období č. 3. – použití logaritmu.



Graf 23. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	1.0078	0.00152003	663.015	$2.0252430327 \times 10^{-14955}$	1	1.0078	0.00152003	{1.00482, 1.01078}
t	0.0000133368	1.37858×10^{-6}	9.67432	4.27287×10^{-22}	t	0.0000133368	1.37858×10^{-6}	{0.0000106347, 0.0000160389}

Tabulka 18. Výsledky lineární regrese.



Graf 24. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	37.812	0.
Cramér-von Mises	5.81297	0.
Jarque-Bera ALM	532.776	2.03827×10^{-116}
Kolmogorov-Smirnov	0.0298353	0.
Kuiper	0.043135	1.39549×10^{-19}
Mardia Combined	532.776	2.03827×10^{-116}
Mardia Kurtosis	2.03339	0.0420136
Mardia Skewness	528.467	6.08837×10^{-117}
Pearson χ^2	738.561	1.3473×10^{-94}
Watson U ²	3.94899	0.

Střední hodnota

-3.98078×10^{-16}

Tabulka 19. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že data nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

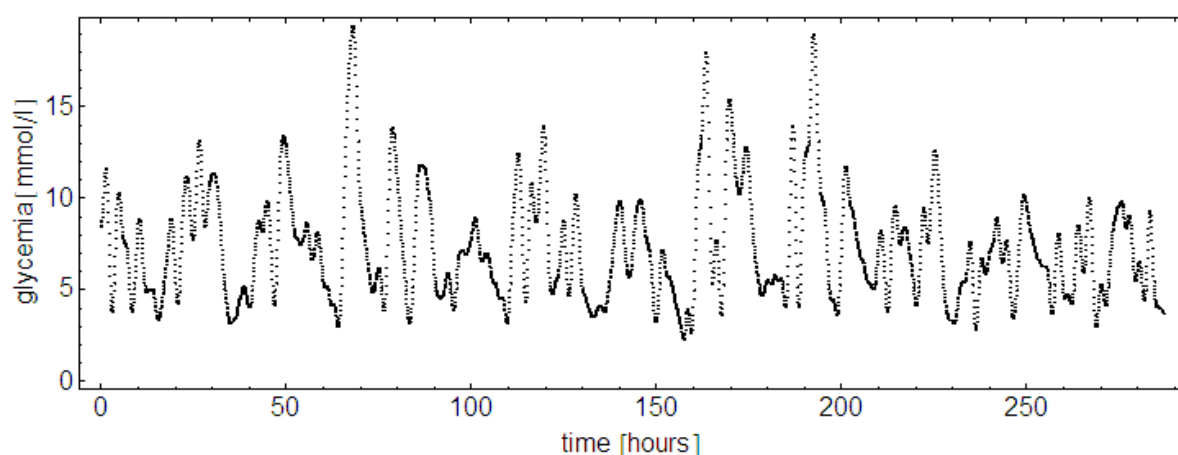
Výsledky zbylých dvou měřených období jsou totožné s třetím obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 5

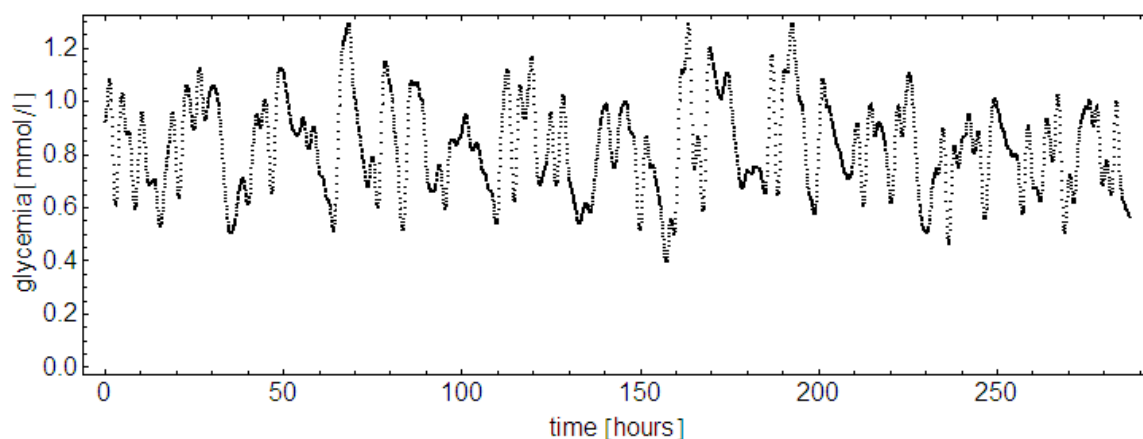
Pacient využíval senzory CGM po dobu 11 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 3 krát během jednoho roku.

Tabulka 20. Měřené období – pacient č. 5.

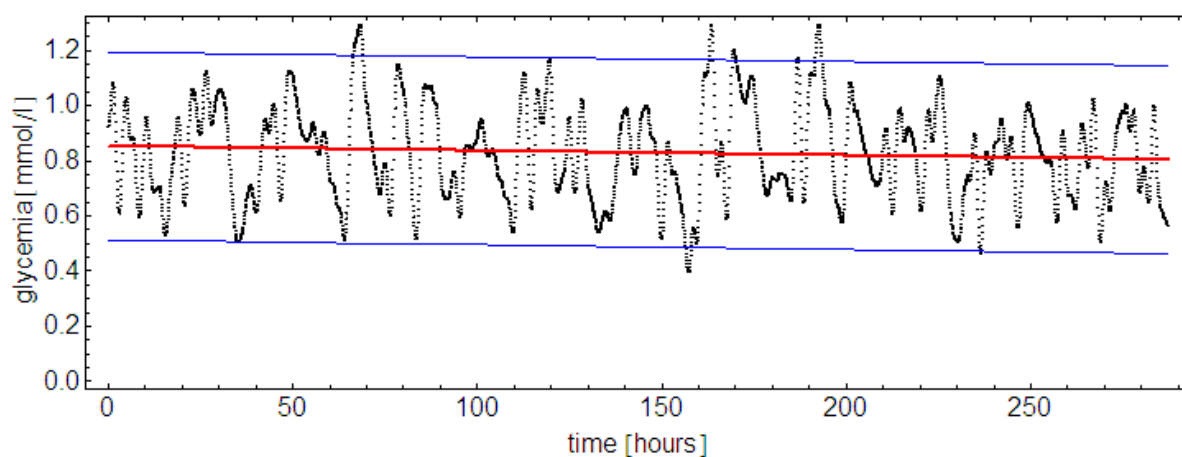
Měřené období		Hodnota HbA1c
1.	12.1.2013–20.1.2013	67 mmol/mol
2.	31.1.2013–7.2.2013	
3.	23.2.2013–2.3.2013	
4.	8.3.2013–12.3.2013	
5.	3.4.2013–9.4.2013	
6.	29.4.2013–5.5.2013	65 mmol/mol
7.	14.5.2013–20.5.2013	
8.	31.5.2013–5.6.2013	
9.	15.6.2013–29.6.2013	
10.	5.7.2013–18.7.2013	64 mmol/mol
11.	29.7.2013–10.8.2013	



Graf 25. Filtrovaná data měřeného období č. 11.



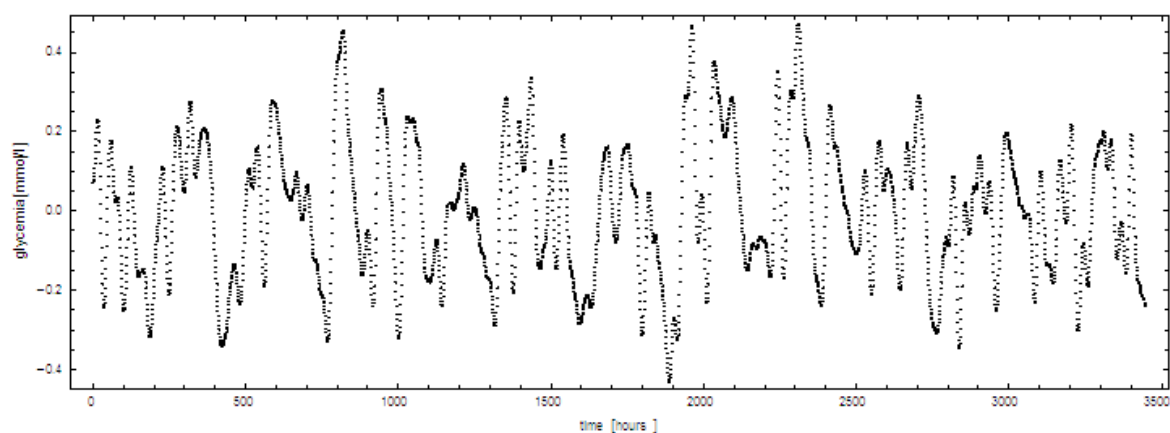
Graf 26. Filtrovaná data měřeného období č. 11 – použití logaritmu.



Graf 27. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.853216	0.00591199	144.319	$7.65264645841 \times 10^{-1464}$	1	0.853216	0.00591199	{0.841624, 0.864807}
t	-0.000171392	0.0000356247	-4.81103	1.56588×10^{-5}	t	-0.000171392	0.0000356247	{-0.000241239, -0.000101544}

Tabulka 21. Výsledky lineární regrese.



Graf 28. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	8.64526	7.66218×10^{-9}
Cramér-von Mises	1.4426	0.
Jarque-Bera ALM	57.5554	0.
Kolmogorov-Smirnov	0.0419264	0.
Kuiper	0.0648811	5.83749×10^{-13}
Mardia Combined	57.5554	0.
Mardia Kurtosis	-6.71683	1.85727×10^{-11}
Mardia Skewness	12.5022	0.000406473
Pearson χ^2	245.129	1.5578×10^{-27}
Shapiro-Wilk	0.990673	2.91384×10^{-14}
Watson U ²	1.39921	0.

Střední hodnota

-2.15528×10^{-16}

Tabulka 22. Výsledky rezidua pro měření období č. 11.

Z výsledků lineární regrese a reziduí vyplývá, že se jedná o signifikantní data a nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

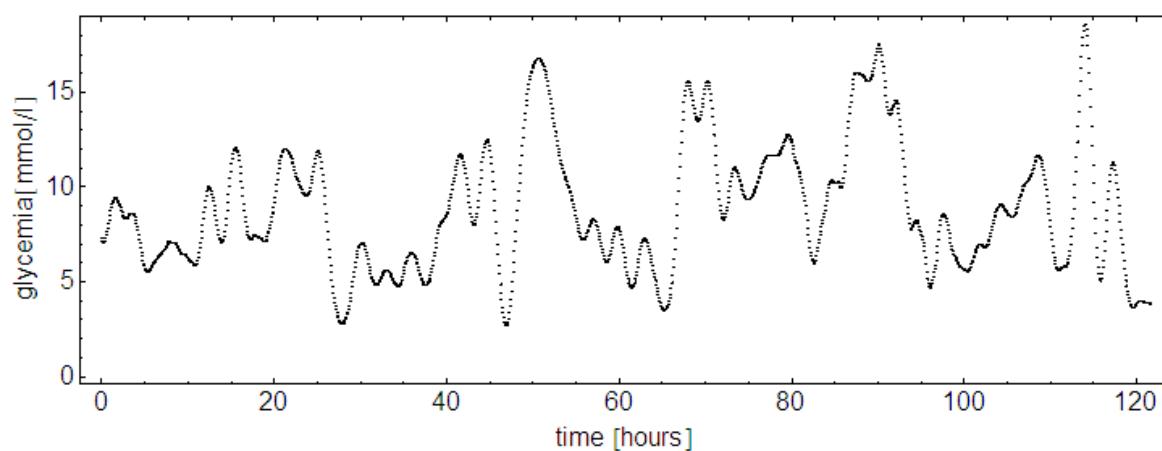
Výsledky zbylých deseti měřených období jsou totožné s posledním obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 6

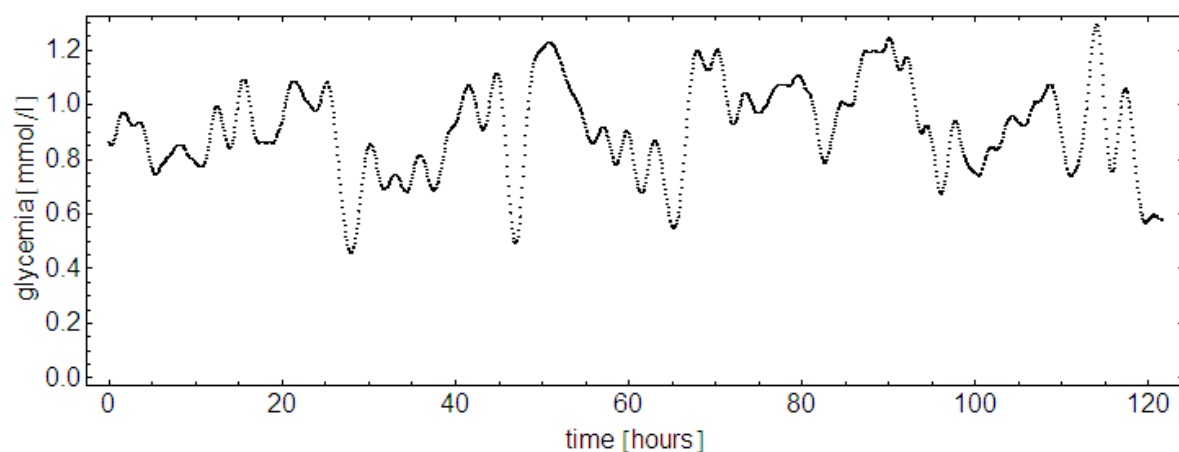
Pacient využíval senzory CGM po dobu 14 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 3x během jednoho roku.

Tabulka 23. Měřené období – pacient č. 6.

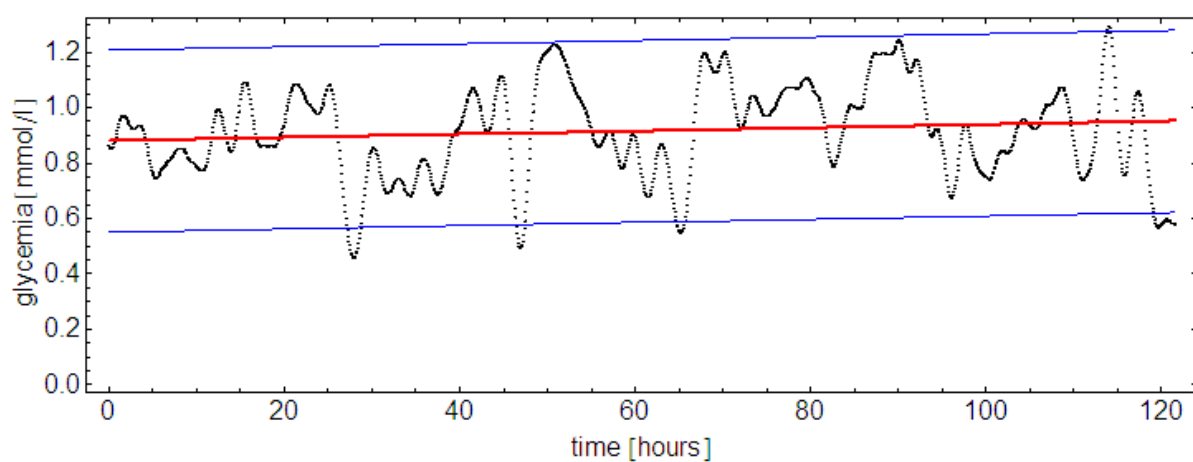
Měřené období		Hodnota HbA1c
1.	19.3.2013–29.3.2013	69 mmol/mol
2.	1.4.2013–15.4.2013	
3.	1.5.2013–14.5.2013	66 mmol/mol
4.	25.5.2013–9.6.2013	
5.	14.6.2013–23.6.2013	
6.	12.11.2013–10.12.2013	68 mmol/mol
7.	14.12.2013–20.12.2013	
8.	21.12.2013–27.12.2013	
9.	28.12.2013–8.1.2014	
10.	11.1.2014–20.1.2014	66 mmol/mol
11.	21.1.2014–23.1.2014	
12.	25.1.2014–2.2.2014	
13.	6.2.2014–16.2.2014	
14.	21.2.2014–26.2.2014	



Graf 29. Filtrovaná data měřeného období č. 8



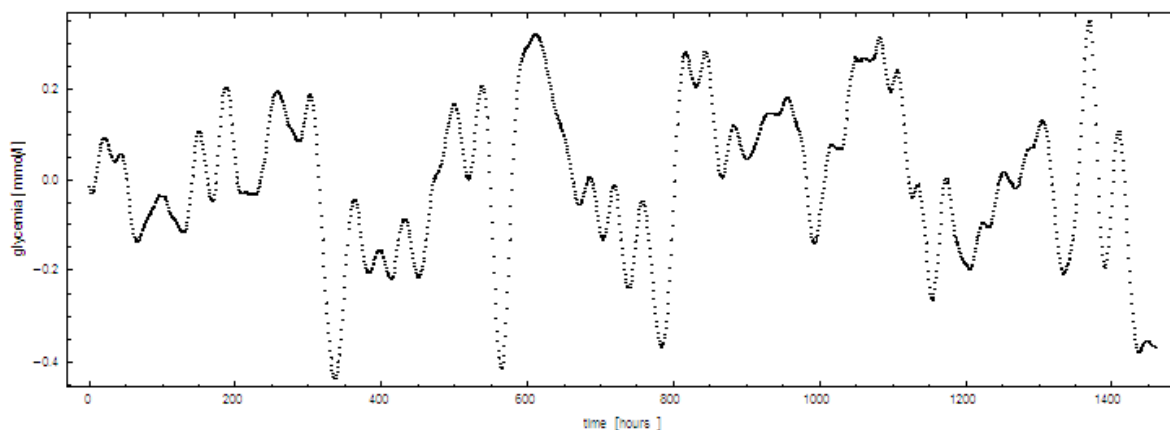
Graf 30. Filtrovaná data měřeného období č. 8 – použití logaritmu.



Graf 31. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.878447	0.00875298	100.36	$2.47493762439 \times 10^{-657}$	1	0.878447	0.00875298	{0.861277, 0.895617}
t	0.000587407	0.000124586	4.71486	2.64994×10^{-6}	t	0.000587407	0.000124586	{0.000343019, 0.000831795}

Tabulka 24. Výsledky lineární regrese.



Graf 32. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	2.73219	0.
Cramér-von Mises	0.257643	0.00090542
Jarque-Bera ALM	24.9298	0.000275169
Kolmogorov-Smirnov	0.0301456	0.00257152
Kuiper	0.0552196	0.000139038
Mardia Combined	24.9298	0.000275169
Mardia Kurtosis	-2.63675	0.00837054
Mardia Skewness	18.0012	0.0000220768
Pearson χ^2	157.452	8.39273×10^{-18}
Shapiro-Wilk	0.986631	2.35517×10^{-10}
Watson U ²	0.187935	0.00457456

Střední hodnota

1.87165×10^{-16}

Tabulka 25. Výsledky rezidua pro měření období č. 8.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že data nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend. Naopak v průběhu přerušení měření po dobu 5 měsíců, hodnota HbA1c měla opět vzrůstající trend. Poté v následujících obdobích, kdy probíhalo měření, hodnota HbA1c klesla.

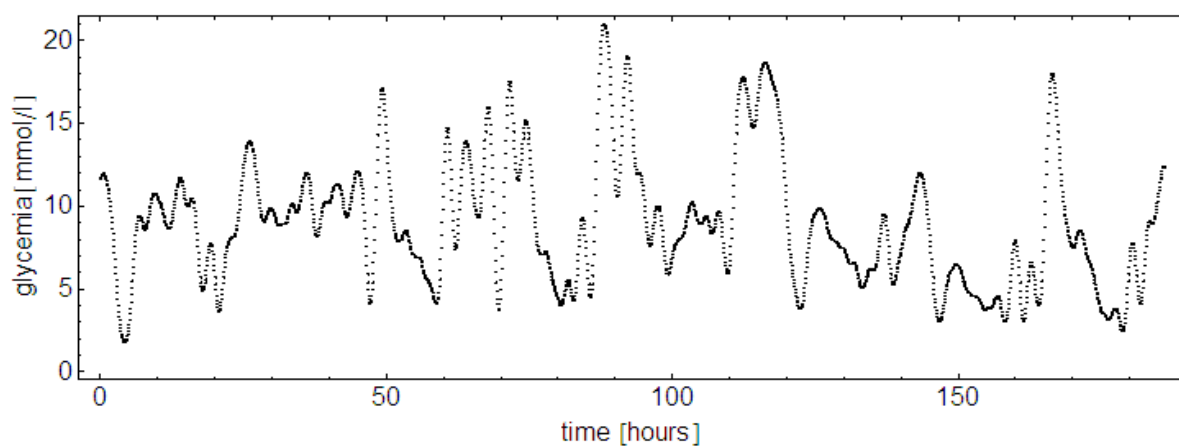
Výsledky zbylých třinácti měřených období jsou totožné s tímto obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 7

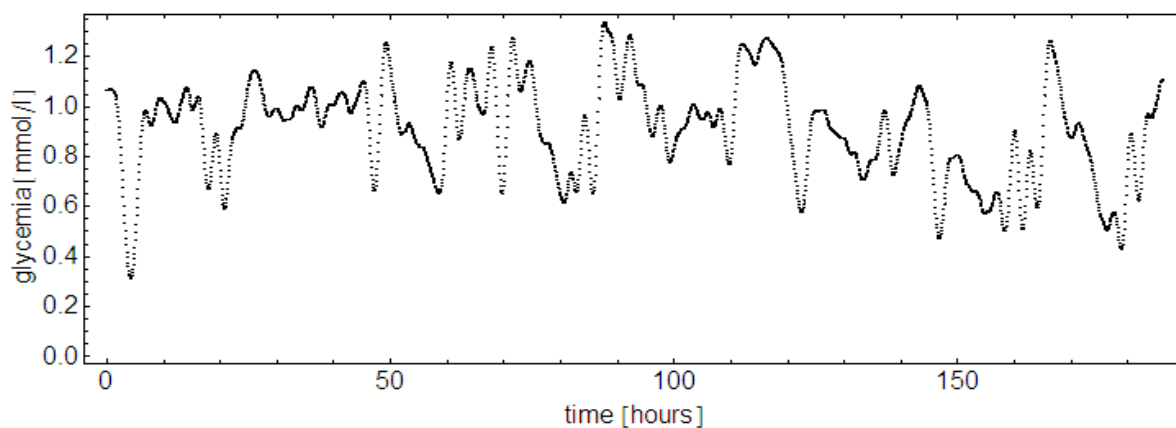
Pacient využíval senzory CGM po dobu 4 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 2x během těchto období.

Tabulka 26. Měřené období – pacient č. 7.

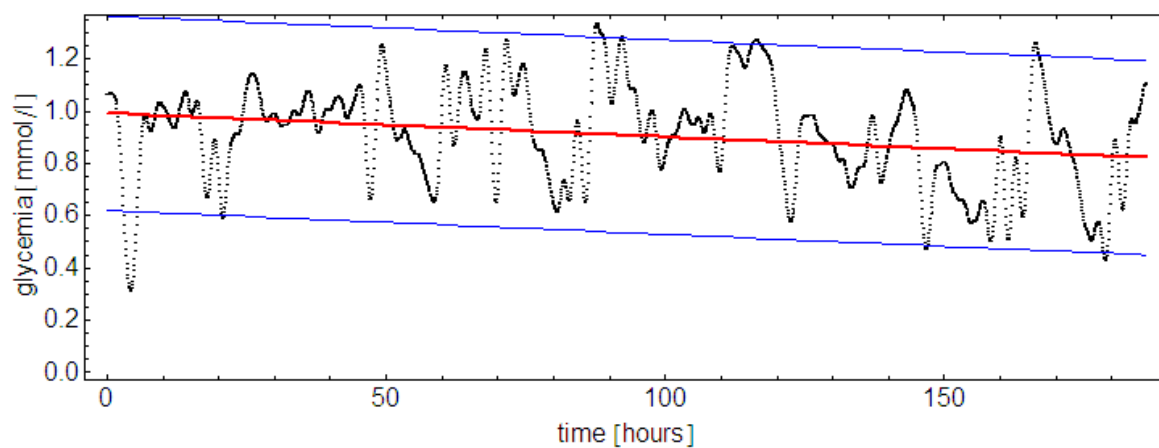
Měřené období		Hodnota HbA1c
1.	7.12.2013–29.12.2013	59 mmol/mol
2.	13.1.2014–21.1.2014	58 mmol/mol
3.	26.1.2014–3.2.2014	
4.	17.2.2014–23.2.2013	



Graf 33. Filtrovaná data měřeného období č. 3.



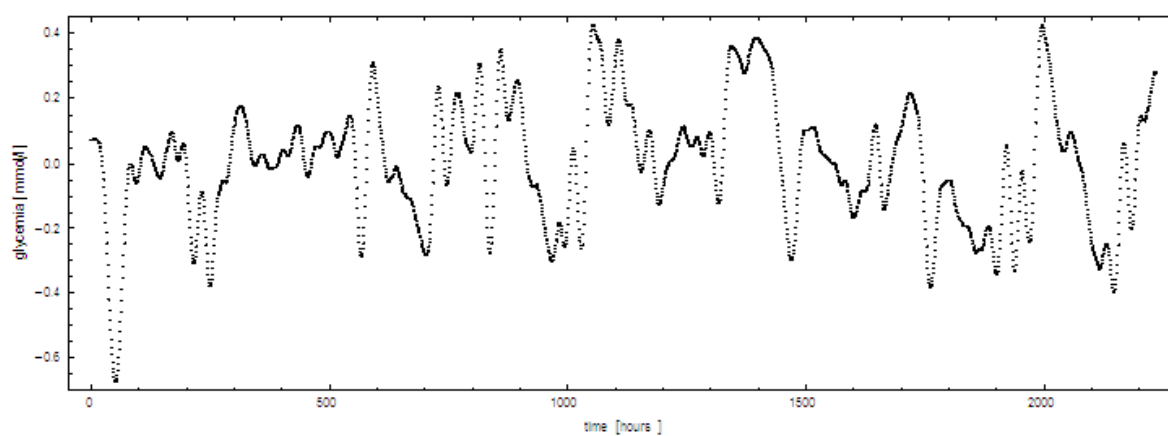
Graf 34. Filtrovaná data měřeného období č. 3 – použití logaritmu.



Graf 35. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.992598	0.00802416	123.701	$5.16506320688 \times 10^{-1002}$	1	0.992598	0.00802416	(0.976862, 1.00833)
t	-0.000915407	0.0000746132	-12.2687	1.56021×10^{-23}	t	-0.000915407	0.0000746132	(-0.00106173, -0.000769089)

Tabulka 27. Výsledky lineární regrese.



Graf 36. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	6.89957	4.79849×10^{-8}
Cramér-von Mises	1.20272	0.
Jarque-Bera ALM	23.6101	0.000194558
Kolmogorov-Smirnov	0.0442331	0.
Kuiper	0.0840141	4.48712×10^{-14}
Mardia Combined	23.6101	0.000194558
Mardia Kurtosis	2.51934	0.0117577
Mardia Skewness	17.0426	0.0000365508
Pearson χ^2	231.699	1.90245×10^{-28}
Shapiro-Wilk	0.987098	2.48009×10^{-13}
Watson U ²	1.17153	0.

Střední hodnota 6.11392×10^{-16} **Tabulka 28.** Výsledky rezidua pro měření období č. 3.

Z výsledků lineární regrese a reziduí vyplývá, že se jedná o signifikantní data a nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

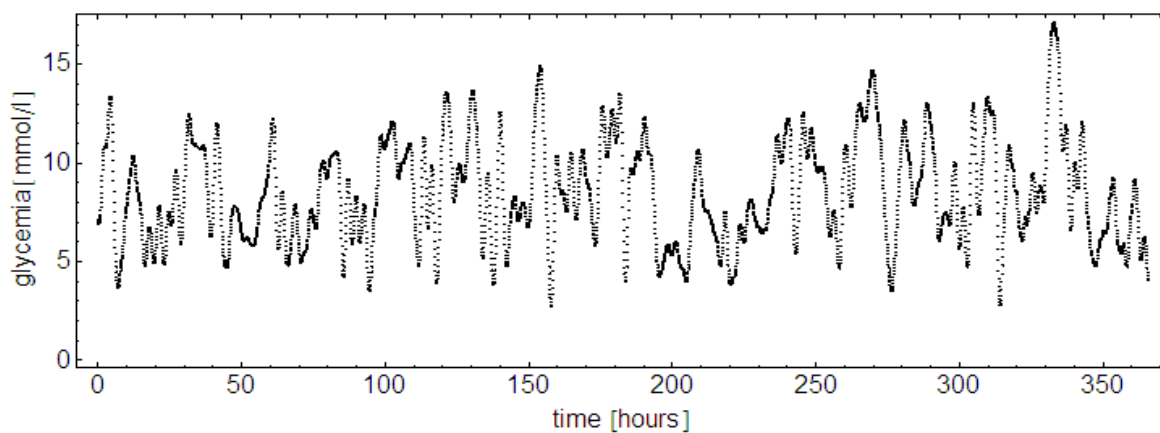
Výsledky zbylých tří měřených období jsou totožné s třetím obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 8

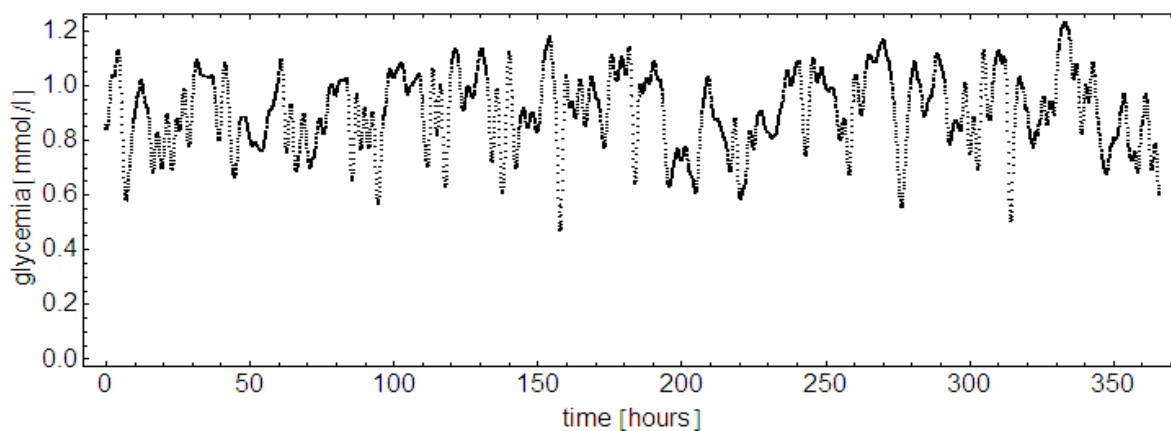
Pacient využíval senzory CGM po dobu 3 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c před použitím senzorů, během používání a po ukončení používání.

Tabulka 29. Měřené období – pacient č. 8.

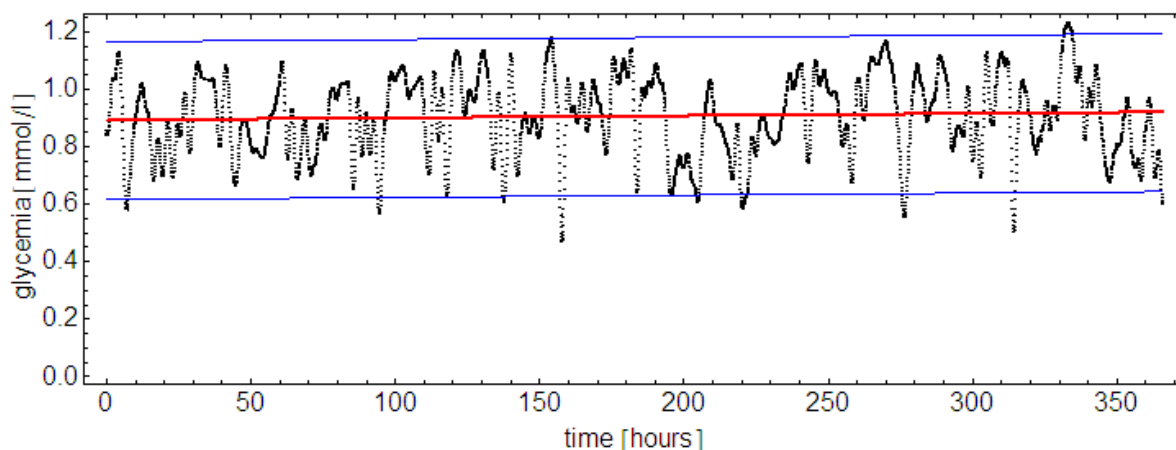
	1.	2.	3.
Měřené období	3.5.2013–16.5.2013	21.6.2013–7.7.2013	20.12.2013–5.1.2014
Hodnota HbA1c	79 mmol/mol	76 mmol/ mol	77 mmol/l



Graf 37. Filtrovaná data měřeného období č. 3.



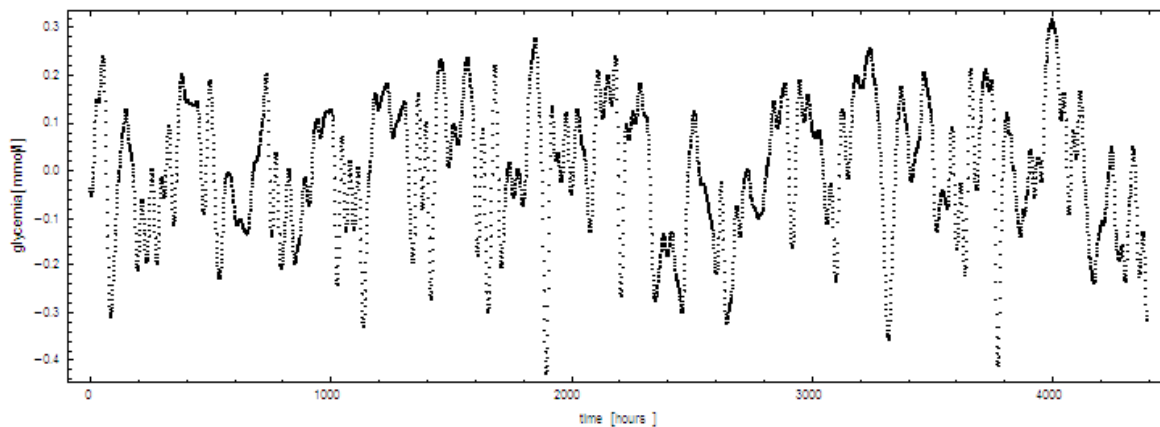
Graf 38. Filtrovaná data měřeného období č. 3 – použití logaritmu.



Graf 39. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.890836	0.00422591	210.803	$2.28029909593 \times 10^{-2299}$	1	0.890836	0.00422591	(0.882551, 0.89912)
t	0.0000765519	0.0000199975	3.82808	0.000130946	t	0.0000765519	0.0000199975	(0.0000373468, 0.000115757)

Tabulka 30. Výsledky lineární regrese.



Graf 40. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	17.5392	1.89546×10^{-11}
Cramér-von Mises	2.74539	0.
Jarque-Bera ALM	108.73	0.
Kolmogorov-Smirnov	0.055989	0.
Kuiper	0.0811234	1.39549×10^{-19}
Mardia Combined	108.73	0.
Mardia Kurtosis	-7.24593	4.29469×10^{-13}
Mardia Skewness	56.2387	6.41855×10^{-14}
Pearson χ^2	316.513	2.05509×10^{-38}
Shapiro-Wilk	0.986181	2.47128×10^{-20}
Watson U ²	2.46909	0.

Střední hodnota

-3.65315×10^{-17}

Tabulka 31. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.

Z výsledků lineární regrese a reziduí vyplývá, že se jedná o signifikantní data a nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

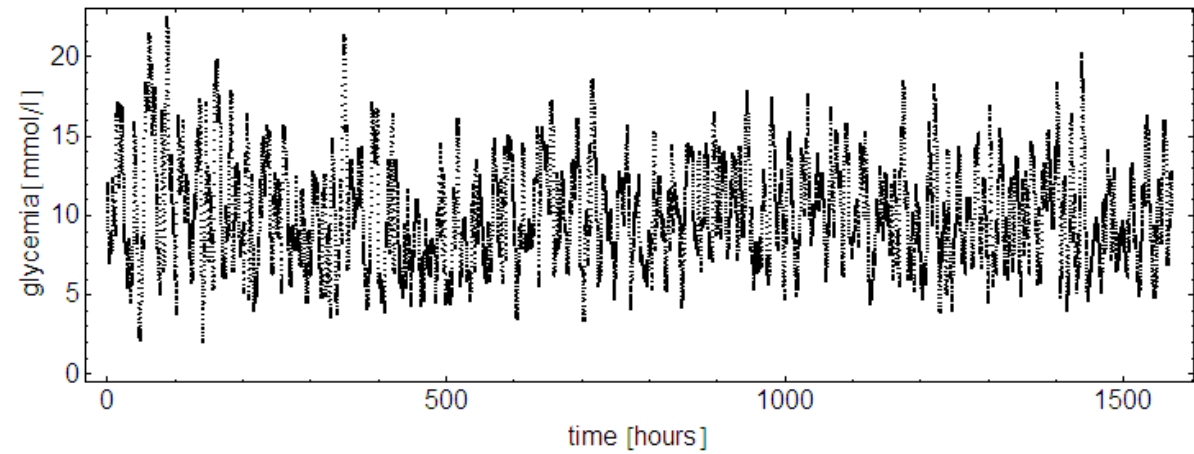
Výsledky zbylých dvou měřených období jsou totožné s třetím obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 9

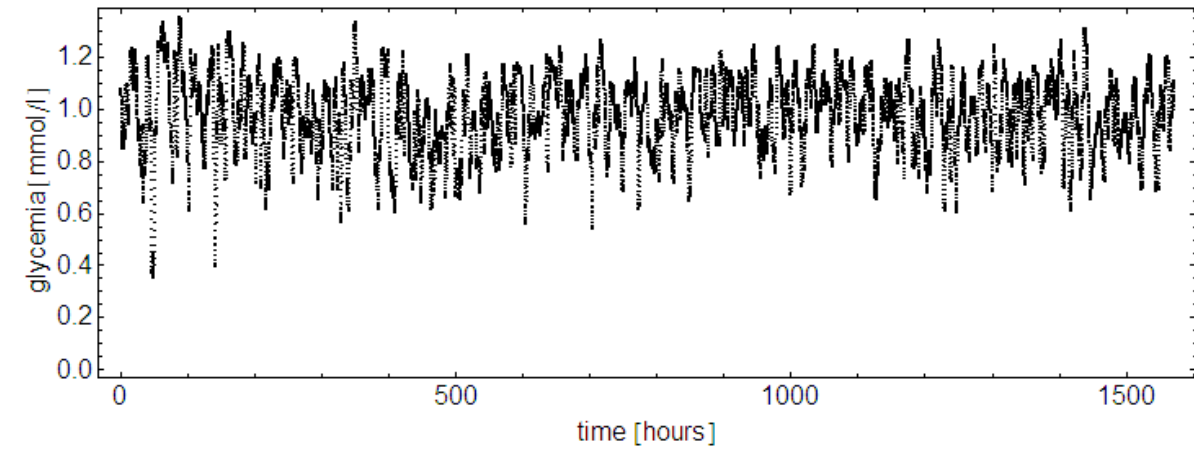
Pacient využíval senzory CGM po dobu 2 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 2x během těchto období.

Tabulka 32. Měřené období – pacient č. 9.

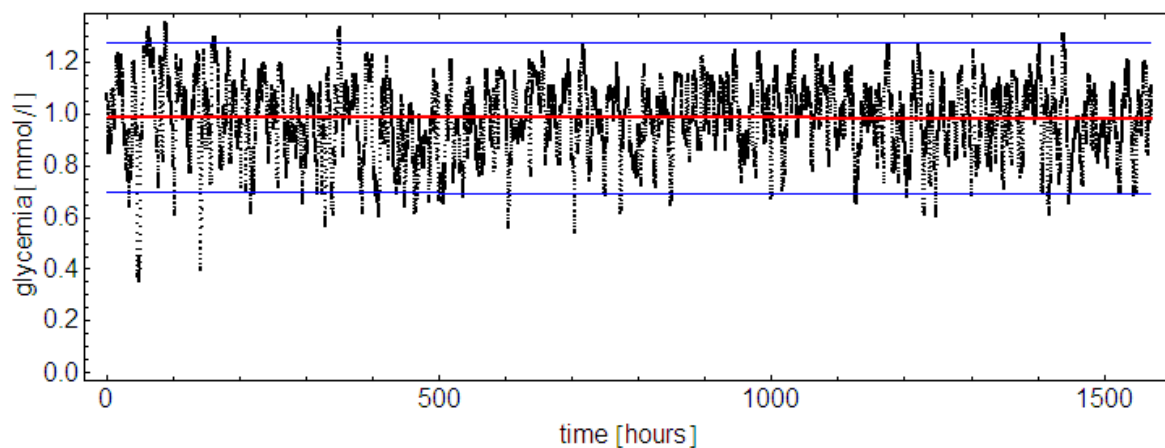
Měřené období	1.	2.
	10.8.2013–10.11.2013	27.12.2013–3.3.2014
Hodnota HbA1c	45 mmol/mol	43 mmol/ mol



Graf 41. Filtrovaná data měřeného období č. 2.



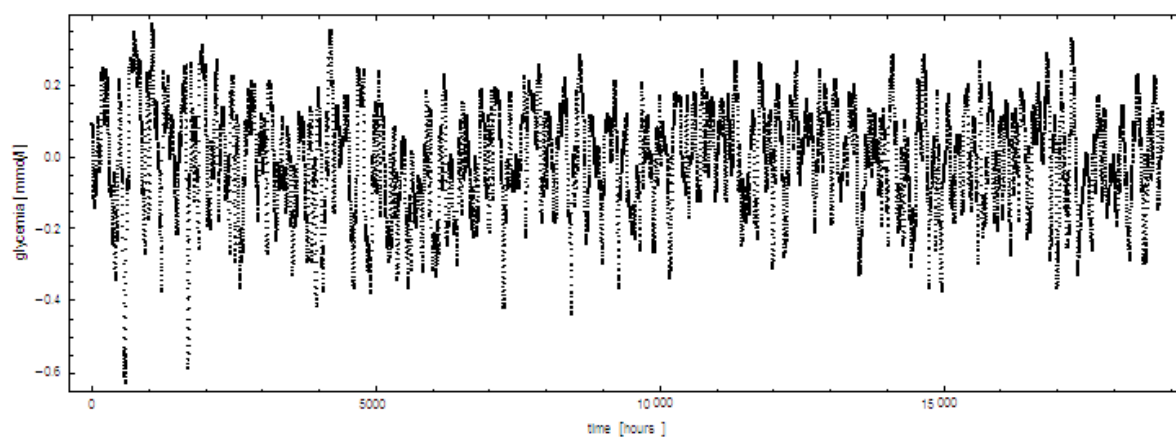
Graf 42. Filtrovaná data měřeného období č. 2 – použití logaritmu.



Graf 43. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.985562	0.00215253	457.862	$1.7149045573 \times 10^{-10218}$	1	0.985562	0.00215253	{0.981343, 0.989782}
t	-2.90495×10^{-6}	2.37216×10^{-6}	-1.2246	0.220741	t	-2.90495×10^{-6}	2.37216×10^{-6}	$\{-7.5546 \times 10^{-6}, 1.7447 \times 10^{-6}\}$

Tabulka 33. Výsledky lineární regrese.



Graf 44. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	48.2367	0.
Cramér-von Mises	7.73572	0.
Jarque-Bera ALM	436.843	1.38284×10^{-85}
Kolmogorov-Smirnov	0.0384486	0.
Kuiper	0.057861	1.39549×10^{-19}
Mardia Combined	436.843	1.38284×10^{-85}
Mardia Kurtosis	-0.343301	0.731372
Mardia Skewness	436.592	5.97238×10^{-87}
Pearson χ^2	842.09	1.00932×10^{-117}
Watson U ²	6.27433	0.

Střední hodnota

-1.41525×10^{-16}

Tabulka 34. Výsledky rezidua pro měření období č. 2.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že data nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

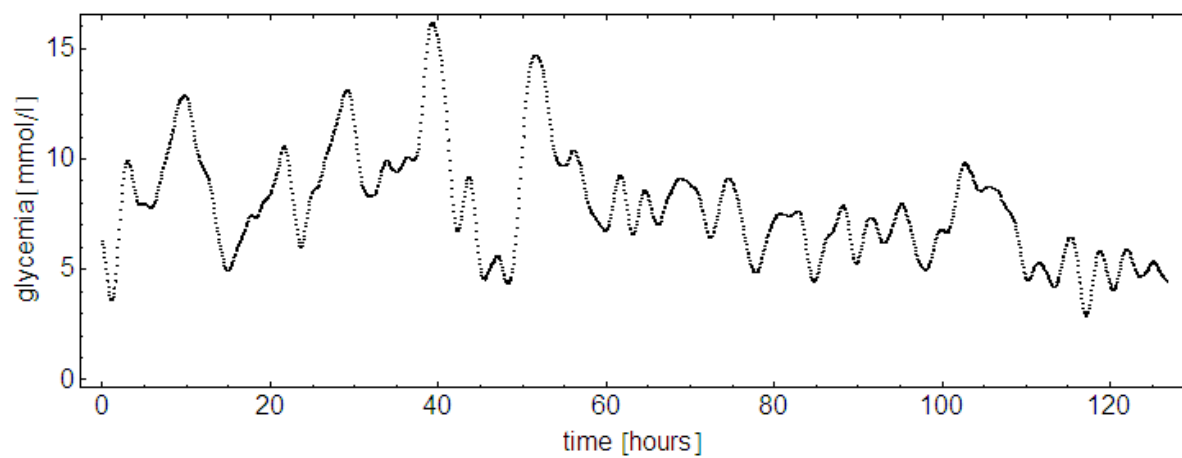
Výsledky prvního měření období jsou totožné s druhým obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 10

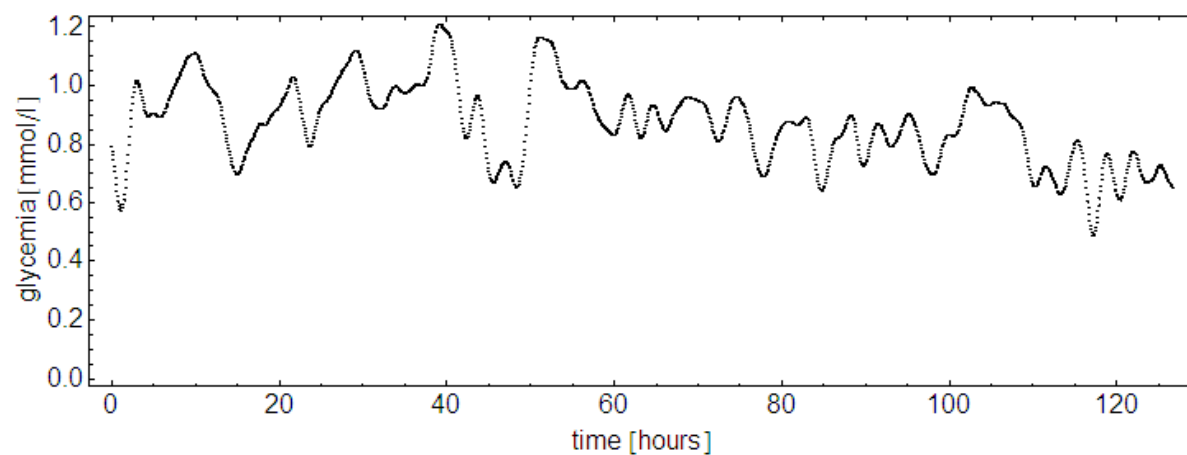
Pacient využíval senzory CGM po dobu 16 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c před použitím senzorů, během používání a po ukončení používání.

Tabulka 35. Měřené období – pacient č. 10.

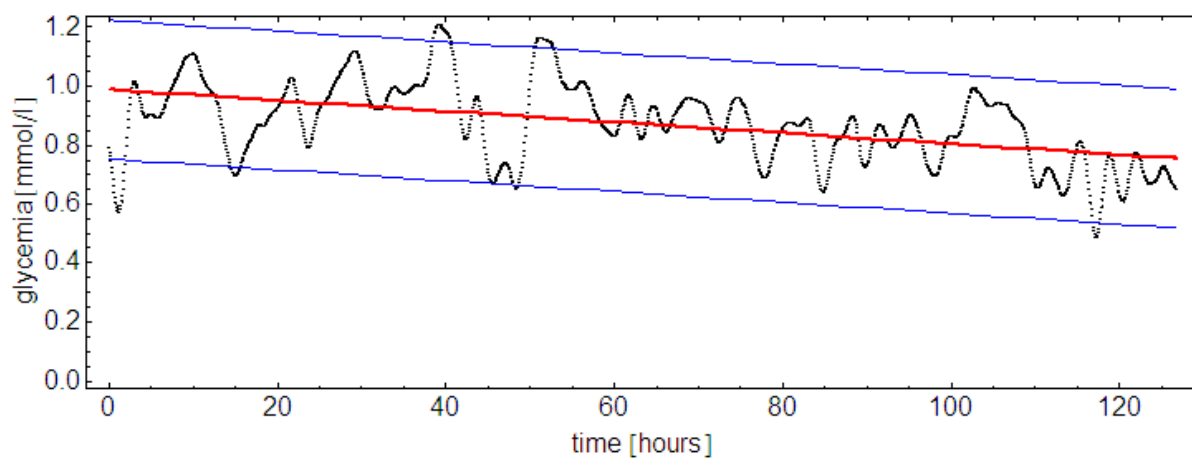
Měřené období		Hodnota HbA1c
1.	12.2.2013–22.2.2013	51 mmol/mol
2.	23.2.2013–9.4.2013	
3.	13.4.2013–19.4.2013	
4.	25.4.2013–2.5.2013	
5.	14.5.2013–19.5.2013	
6.	3.6.2013–15.6.2013	
7.	8.9.2013–16.9.2013	47 mmol/mol
8.	21.9.2013–30.9.2013	
9	10.10.2013–27.10.2013	
10.	29.10.2013–9.11.2013	
11.	21.11.2013–4.12.2013	
12.	5.12.2013–17.12.2013	
13.	20.12.2013–31.12.2013	
14.	2.1.2014–8.1.2014	47 mmol/mol
15.	10.1.2014–24.1.2014	
16.	30.1.2014–9.2.2014	



Graf 45. Filtrovaná data pro měřené období č. 3.



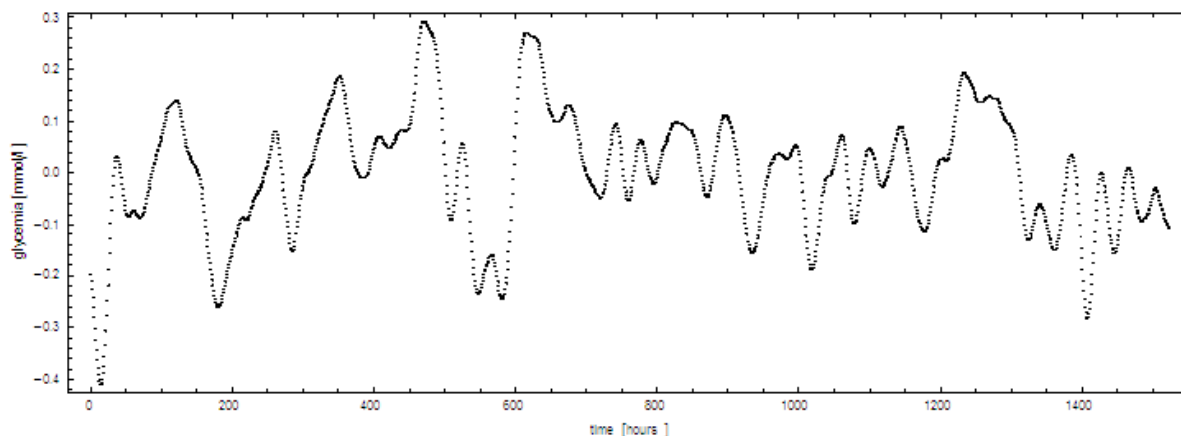
Graf 46. Filtrovaná data pro měřené období č. 3 – použití logaritmu.



Graf 47. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.987256	0.00609613	161.948	$1.78771926832 \times 10^{-961}$	1	0.987256	0.00609613	{0.975298, 0.999214}
t	-0.00182933	0.0000832357	-21.9777	3.40346×10^{-93}	t	-0.00182933	0.0000832357	{-0.0019926, -0.00166606}

Tabulka 36. Výsledky lineární regrese.



Graf 48. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	3.25472	2.98614×10^{-7}
Cramér-von Mises	0.520648	1.28024×10^{-6}
Jarque-Bera ALM	29.2451	0.0000296837
Kolmogorov-Smirnov	0.0379202	0.000010852
Kuiper	0.065844	2.09493×10^{-6}
Mardia Combined	29.2451	0.0000296837
Mardia Kurtosis	3.48863	0.000485494
Mardia Skewness	16.6664	0.0000445628
Pearson χ^2	107.407	2.77886×10^{-9}
Shapiro-Wilk	0.990644	2.74106×10^{-8}
Watson U ²	0.465414	0.0000144246

Střední hodnota
 -2.78321×10^{-16}

Tabulka 37. Výsledky rezidua pro měření období č. 3.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že data nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

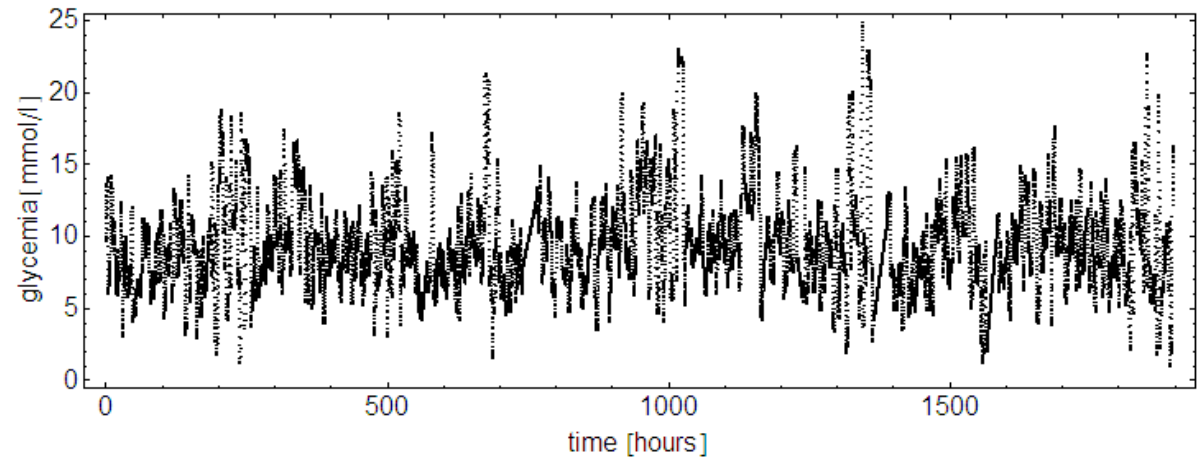
Výsledky zbylých patnácti měřených období jsou totožné s třetím obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

Pacient č. 11

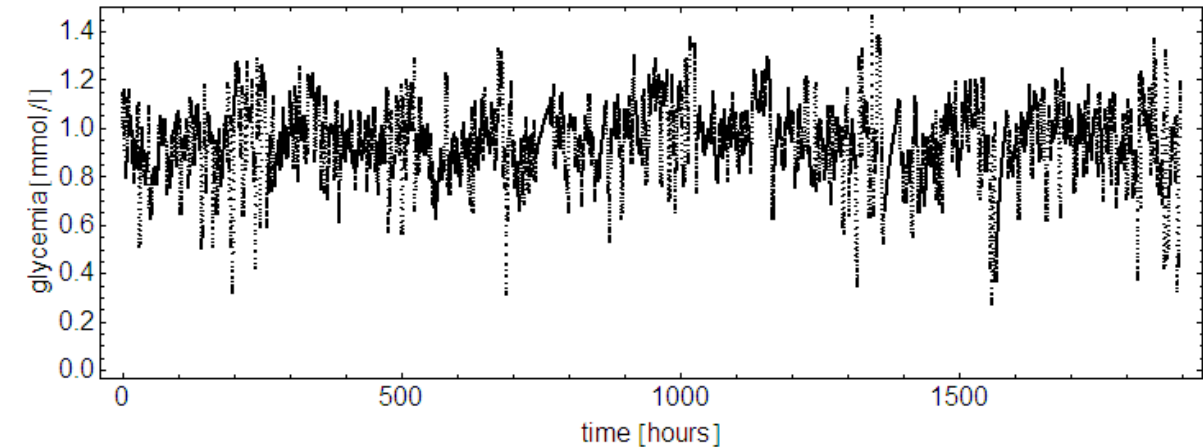
Pacient využíval senzory CGM po dobu 2 měřených období během jednoho roku a podstoupil odběr krevního vzorku pro zjištění laboratorních hodnot HbA1c, 2x během těchto období.

Tabulka 38. Měřené období – pacient č. 11.

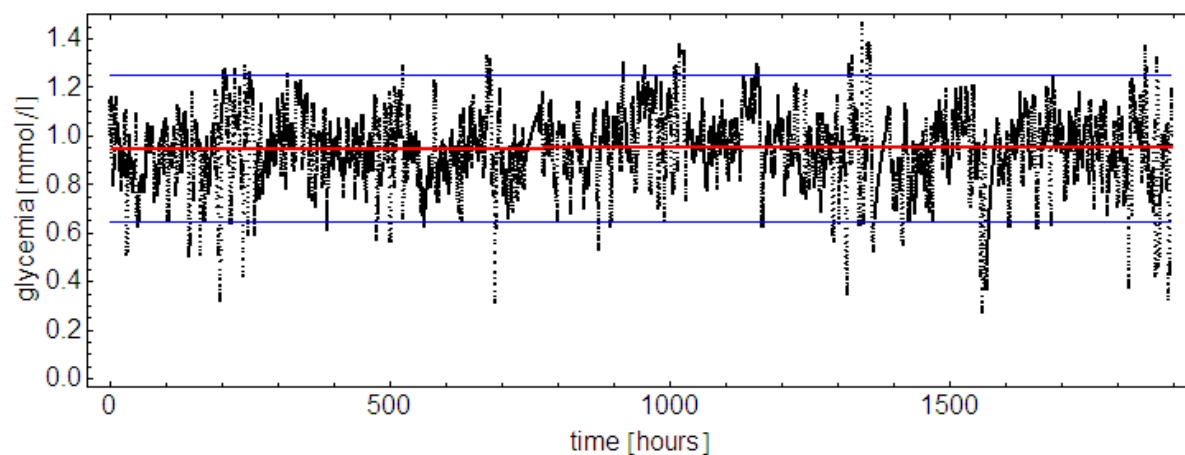
Měřené období	1.	2.
	8.1.2013–28.3.2013	15.11.2013–21.1.2014
Hodnota HbA1c	65 mmol/mol	63 mmol/ mol



Graf 49. Filtrovaná data pro měřené období č. 1.



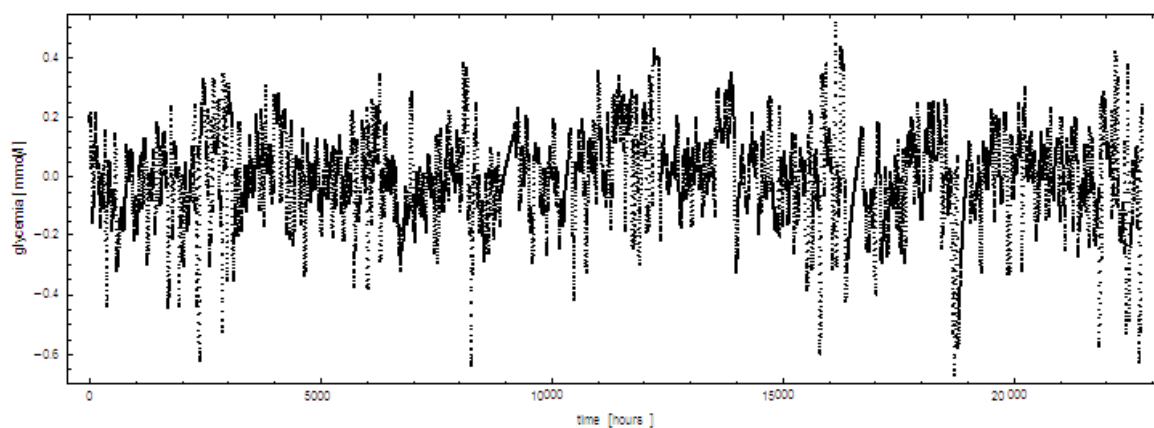
Graf 50. Filtrovaná data pro měřené období č. 1 – použití logaritmu.



Graf 51. Lineární regrese filtrovaných dat – použití logaritmu.

	Estimate	Standard Error	t-Statistic	P-Value		Estimate	Standard Error	Confidence Interval
1	0.946606	0.00203443	465.293	$8.1186382183 \times 10^{-11626}$	1	0.946606	0.00203443	{0.942618, 0.950593}
t	1.95913×10^{-6}	1.85621×10^{-6}	1.05545	0.291233	t	1.95913×10^{-6}	1.85621×10^{-6}	$\{-1.67917 \times 10^{-6}, 5.59742 \times 10^{-6}\}$

Tabulka 39. Výsledky lineární regrese.



Graf 52. Rezidua – použití logaritmu.

Doplňková tabulka s testy

	Statistic	P-Value
Anderson-Darling	39.771	0.
Cramér-von Mises	6.21735	0.
Jarque-Bera ALM	1293.99	1.02985×10^{-281}
Kolmogorov-Smirnov	0.0257345	0.
Kuiper	0.0437197	1.39549×10^{-19}
Mardia Combined	1293.99	1.02985×10^{-281}
Mardia Kurtosis	28.1569	1.97557×10^{-174}
Mardia Skewness	500.075	9.15674×10^{-111}
Pearson χ^2	618.201	1.53161×10^{-72}
Watson U ²	5.25497	0.

Střední hodnota

-5.4151×10^{-16}

Tabulka 40. Výsledky rezidua pro měření období č. 1.

Z výsledků lineární regrese vyplývá, že se jedná o signifikantní data. Výsledky reziduí vypovídají, že data nepodléhají normálnímu rozdělení. Z výsledků laboratorních hodnot HbA1c můžeme usuzovat, že pacient byl schopen ovlivnit pozitivně hodnotu HbA1c, která měla v průběhu měřených období klesající trend.

Výsledky druhého měření období jsou totožné s prvním obdobím, data jsou signifikantní a nepodléhají normálnímu rozdělení.

8.2.3 Závěr praktické části B

Výsledky tohoto statistického zpracování jsou u všech pacientů totožné. Jedná se o signifikantní data, která nepodléhají normálnímu rozdělení. Z tohoto důvodu je potřeba provést další statistické zpracování a tyto výsledky lze brát pouze jako prvotní indikátor.

Důležitým výsledkem je však zjištění, že pacienti jsou schopni pozitivně ovlivnit hodnotu HbA1c, která má klesající trend, pokud využívají senzor CGM. Pokud je využívání senzoru přerušeno, hodnoty HbA1c se vracejí do původních hodnot a následuje negativní vzrůstající trend této hodnoty.

Závěr

V současné době se kontinuální monitorování koncentrace glukózy realizuje především pomocí semiinvasivních transkutánních senzorů, které měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině za využití enzymu glukózooxidázy. Využívají se zejména ke zlepšení kompenzace pacientů s diabetem 1. a 2. typu.

S prohlubováním poznatků podstaty a následků onemocnění diabetes mellitus se objevují nové alternativní možnosti léčby. Např. uzavřený okruh podávání inzulínu může přinést zvrat v léčbě diabetu. Uzavřený okruh podávání inzulínu by představoval možnost propojení kontinuálního senzoru glykemie s externí nebo implantabilní inzulinovou pumpou. Informace o hladině glykemie změřené kontinuálním monitorem by byla zpracována systémem, který bude součástí inzulinové pumpy, a ta poté dodá inzulín podle aktuální potřeby pacienta. Také zpracuje informace o naměřených hodnotách glykemie a jejich trendech, z těchto výsledků stanoví další dávkování inzulínu. Nebude tedy nutný zásah pacienta.

Cíle, které byly stanoveny pro tuto práci v zadání, jsem se snažila naplnit tak, aby se práce stala skutečnou pomůckou pro léčbu onemocnění diabetes mellitus. Vzhledem k rozsáhlosti problematiky tohoto tématu, se rozsah práce zaměřoval pouze na nejdůležitější části, a to léčbu, kompenzaci diabetu, kontinuální monitoring krevní glykemie, statistické vyhodnocení dat z CGM, laboratorních hodnot HbA1c a tvorbou softwaru pro vyhodnocení dat z glukometru.

Vytvořený interaktivní software může být považován za diabetologickou pomůcku, která pomůže pacientovi odhalit glykemické trendy a lépe porozumět samotné léčbě diabetu.

Pomocí softwaru pacient získá větší přehled o kompenzaci diabetu, pochopení účinku dávek inzulínu, stravovacích návyků, fyzické aktivity a léčbě. Znázornění vyhodnocených dat v přehledných grafech a tabulkách umožňuje identifikovat průběhy glykemií a pochopit důvod vzniku hyperglykemií a hypoglykemií. Na základě těchto výsledků může lékař provádět vhodné úpravy léčby a životního stylu pacienta. Neuspokojivý výsledek by měl podnítit pacienta k přísnějšímu přístupu k léčbě a další edukaci. Tento software je velkým přínosem, jak pro samotného pacienta, tak pro lékaře.

Při statistickém vyhodnocení dat senzorů CGM bylo zjištěno, že se jedná o signifikantní data, která nepodléhají normálnímu rozdělení. Je tudíž potřeba tyto výsledky brát jako prvotní indikátor a nadále pracovat na jejich dalším vyhodnocení. Důležitým výsledkem je však zjištění, že výsledky kontinuálního monitoringu korelují s hodnotami HbA1c.

Dále bylo zjištěno, že získaná data ze senzoru CGM nebyla vzorkována v intervalu 5 minut, kdy tento interval je garantován výrobcem. Při vzorkování docházelo k vytvoření duplicit – dvě hodnoty měřené glykemie byly zaznamenány v témže čase. Tato duplicita měla nepravidelný charakter a nevyskytovala se u všech senzorů. Podrobnějším vyhodnocením jednotlivých senzorů a zjištění důvodu výskytu duplicit vzorkovaných dat bych se ráda věnovala v diplomové práci.

Přínos kontinuální monitorace glykemií byla zjištěna zejména u pacientů s indikací monitorování kvůli vyšší hodnotě HbA1c. Při kontinuální monitoraci se např. výrazně zlepšily glykemie u pacientů s vysokou hodnotou HbA1c. Obecně však platí, že čím delší čas strávený

monitorováním krevní glykemie, tím větší pokles hodnoty HbA1c lze očekávat. Nejlepších výsledků dosáhli pacienti, kteří kontinuální monitoraci využívali opakovaně.

Soustavné monitorování glykemie pomocí senzorů je finančně velmi náročné a využívá jej pouze malé procento pacientů. V České republice jsou v současné době hrazeny zdravotními pojišťovnami pouze 4 kontinuální monitorace glykemií za rok.

Cílem bakalářské práce bylo seznámit čtenáře s problematikou kontinuálního monitoringu krevní glykemie a samotnou léčbou onemocnění diabetes mellitus, zejména upozornit čtenáře na důležitost tohoto onemocnění, které většina lidí považuje za naprosto banální. Velmi důležitá je včasná léčba a následná správná péče, jak samotného onemocnění, tak sekundárních komplikací, které toto onemocnění doprovází. Kontinuální monitorace glykemií přináší informace o výkyvech glykemie v průběhu celého dne a poskytuje pacientům i zdravotníkům možnost optimalizovat léčbu diabetu. Kontinuální monitorace glykemií je důležitá nejen z hlediska maximální efektivity zlepšení kompenzace diabetu, ale také z hlediska kvality života pacienta. Technické prostředky v diagnostice a terapii diabetu se neustále vyvíjejí a zdokonalují. Jako studentka oboru Biomedicínský technik jsem si vědoma současných limitů důležitosti dalšího vývoje jak po technické, tak po stránce statistického vyhodnocení dat a jejich správné interpretace.

Seznam literatury

1. Accu-Chek. *Accu-Chek® LinkAssist* [online]. 2011 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.accu-chek.cz/accuchek-link-assist-1-55.html>
2. Aidia.cz: Diabetes 1. typu. *Glykovaný hemoglobin - FAQ* [online]. 2012 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: <http://www.aidia.cz/5852/glykovany-hemoglobin-faq/>
3. *Azosensors.com* [online]. 2014 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://www.azosensors.com/images/news/NewsImage_4059.png
4. Bp.blogspot.com. *Dexcom safety lock* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://4.bp.blogspot.com/-9Jwne0gwqU0/Ud4DxQpZgmI/AAAAAAAAEDk/p9qv6M7pUm8/s1600/dexcomsafetylock.jpg>
5. Bp.blogspot.com. *Sandare sensor* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://2.bp.blogspot.com/-xWsgqmuXGJ4/UmWwA6ZR8mI/AAAAAAAAABkQ/GOTu24nRZgg/s400/sandare_sensor.jpg
6. BROŽ, Jan. *Kontinuální monitorace glykemie*. Praha: Slávka Wiesnerová, 2009. ISBN 978-80-904287-3-7.
7. BROŽ, Jan. Současné možnosti monitorování glykemie. *Remedia*. 2006, č. 2, s. 178-185. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Soucasne-moznosti-monitorovani-glykemie/6-F-eG.magarticle.aspx>
8. C8 MediSensor wins CE mark for noninvasive continuous glucose monitor. In: *MEDICAL DEVICES BUSSINES REVUE* [online]. 2012 [cit. 2014-03-29]. Dostupné z: <http://diabetescaredevices.medicaldevices-business-review.com/news/c8-medisensor-wins-ce-mark-for-non-invasive-continuous-glucose-monitor-291012>
9. ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 1. typu*. 2012, 8 s. Dostupné z: http://www.diab.cz/dokumenty/standard_dm1_12.pdf
10. ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST. *Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu*. 2012, 13 s. Dostupné z: http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_12.pdf
11. *Diabetes.co.uk* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.diabetes.co.uk/images/products/dexcom-seven-plus-large.jpg>
12. *Diabetesmine.com* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.diabetesmine.com/wp-content/uploads/2012/10/receiver-sensor.jpg>
13. DYLEVSKÝ, Ivan. *Somatologie*. Vyd. 2., přeprac. a dopl. Olomouc. ISBN 80-862-9705-5.
14. Facsimile: External Pancreas. *FreeStyle Navigator Blood Glucose Monitoring System* [online]. 2008 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://vaziran.wordpress.com/tag/readings/>
15. Glucomen. *GlucoDay® S* [online]. 2014 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.glucomen.co.uk/index.php?p=88>
16. Glykovaný hemoglobin HbA1c. *MTE váš partner při diabetes* [online]. [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://www.mte.cz/glykovany-hemoglobin-hba1c.htm>

17. HALUZÍK, Martin. *Praktická léčba diabetu*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2009, 361 s. ISBN 978-802-0420-718.
18. Hellenic Diabetes Association. *Video για χρήση πέννας* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://www.ede.gr/?page_id=961
19. Hospital Network.com. *Needle-free Injection System* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.hospitalnetwork.com/doc/needle-free-injection-system-0003>
20. Inter Medica. *IPro2 sykurnemi* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://www.medica.is/efni/ipro2_sykurnemi
21. JANKOVEC, Zdeněk. Možnosti léčby inzulinovými pumpami. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2012, č. 14 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/03/07.pdf>
22. JIRKOVSKÁ, Alexandra. Léčba diabetu inzulinovou pumpou. *Interní medicína pro praxi* [online]. Konice: Solen, 2004, č. 1 [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/01/03.pdf>
23. KAREN, Igor. *Diabetes mellitus: doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné a praktické lékaře* [online]. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2005, 10 s. [cit. 2014-03-16]. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 80-903-5730-X. Dostupné z: http://www.svl.cz/files/nastenka/page_4766/version1/diabetes-mellitus.pdf
24. KEGGEN. *Brokenpancreas.org* [online]. 2013 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://brokenpancreas.org/3-cgms-day-2/>
25. KOŽNAROVÁ, Radomíra. Dávkovače inzulinu a inzulinové pumpy. *Remedia* [online]. 2006, č. 2 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Zdravotnicke-prostredky/Davkovace-inzulinu-a-inzulinove-pumpy/8-1u-eH.magarticle.aspx>
26. KOŽNAROVÁ, Radomíra. Přehled glukometrů v ČR. *Remedia*. 2008, č. 1, s. 61-63. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Prehled-glukometru-v-CR/8-V-zR.magarticle.aspx>
27. KUDLOVÁ, Pavla a Rudolf CHLUP. Pomůcky k aplikaci inzulinu. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2006, č. 6, s. 302-306 [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/06/11.pdf>
28. KUDLOVÁ, Pavla. Selfmonitoring u osob s diabetem. *Interní medicína pro praxi*. 2006, č. 12, s. 539-544. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/12/06.pdf>
29. LifeAfterDx. *Diabetes Uncensored* [online]. 2012 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://lifeafterdx.blogspot.cz/2012_11_01_archive.html
30. Lidské tělo obrazem i slovem. [online]. [cit. 2014-01-17]. Dostupné z: <http://www.latinsky.estranky.cz/fotoalbum/travici-soustava/travici-soustava/dvanactnik-slinivka.png.html>
31. MED CITY New. SEPER, Chris. *Paradigm Veo Medtronic diabetes artificial pancreas closed loop* [online]. 2009 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://medcitynews.com/2009/09/medtronic-begins-international-sales-semi-closed-loop-paradigm-veo-diabetes-device/veo-transparent/>
32. Medatron: diabetologie. *Accu-Chek D-TRONplus* [online]. [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <http://www.medatron.cz/produkty/pumpy/d-tron/?menu=vlastnosti>

33. MedGadget. OSTROVSKY, GENE. *Guardian® REAL-Time System Launched* [online]. 2007 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://www.medgadget.com/2007/03/guardian_realti_1.html
34. Medical Marketing and Media. MCGUIRE, STEPHEN. *Pfizer and Nektar resolve Exubera contract* [online]. 2007 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.mmm-online.com/pfizer-and-nektar-resolve-exubera-contract/article/96331/>
35. *Medical Solutions Guide*. Maxim Innovation Delivered, 2010, 214 s. Dostupné z: http://www.maximintegrated.com/solutions/guide/medical/Medical_Solutions_Guide_Book.pdf
36. *Medtronic* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://medtronicdiabetes.force.com/store/servlet/servlet.FileDownload?file=015C00000025fAeIAI>
37. Medtronic. *The new MiniMed Paradigm Real-Time Insulin pump and Continuous glucose monitoring system* [online]. 2010 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.medtronic-diabetes-me.com/insulin-pump-therapy.13.html>
38. MENDOSA, David. The GlucoWatch Biographer. In: *Mendosa.com* [online]. 2007 [cit. 2014-03-29]. Dostupné z: <http://www.mendosa.com/glucowatch.htm>
39. MiniMed. *Sichere Messwerte, wie es sie noch nie gab – die Basis für eine erfolgreiche Insulinpumpentherapie* [online]. [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.minimed.de/produkte/langinfo.php?recordID=1>
40. Novo Nordisk. *Novolin-Pen 4* [online]. 2007 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://www.novonordisk.ca/documents/article_page/document/novolin_pen4.asp
41. PELIKÁNOVÁ, Terezie a Vladimír BARTOŠ. *Praktická diabetologie*. 4., rozš. vyd. Praha: Maxdorf, c2010, 743 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-216-2.
42. PENHAKER, Marek a Martin AUGUSTÝNEK. *Zdravotnické elektrické přístroje* 2. 1. vyd. Ostrava: Vysoká škola báňská - Technická univerzita Ostrava, 2013. ISBN 978-80-248-3108-4.
43. PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus 1. typu*. Vyd. 2. Semily: Geum, 2008, 615 s. Monografie (Geum). ISBN 978-80-86256-62-7.
44. PERUŠIČOVÁ, Jindřiška. *Trendy soudobé diabetologie: svazek 9*. 1. vyd. Editor Jindra Perušičová. Praha: Galén, 2004, 122 s. ISBN 80-726-2291-9.
45. PETERSON, Karolina. Invazivní a neinvazivní metody kontinuálního monitorování koncentrace glukózy. *Laboratorní technologie*. 2009, č. 2, s. 12-17.
46. PIŤHOVÁ, Pavlína. Inzulín a novinky v léčbě inzulínem. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2006, roč. 2006, č. 1, s. 9-13 [cit. 2014-01-17]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/01/03.pdf>
47. PIŤHOVÁ, Pavlína. Novinky v léčbě diabetes mellitus - co máme a co očekáváme. *Remedia* [online]. 2007, č. 2 [cit. 2014-03-17]. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Novinky-v-lecbe-diabetes-mellitus-co-mame-a-co-ocekavame/8-V-hv.magarticle.aspx>
48. ROKYTA, Richard, Dana MAREŠOVÁ a Zuzana TURKOVÁ. *Somatologie I. a II*. Vyd. 4. Praha: VIP Books s r.o., 2007. ISBN 978-80-87134-02-3.

49. RYBKA, Jaroslav. *Diabetologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 283 s. ISBN 80-247-1612-7.
50. Sans Sugar. *FreeStyle Navigator* [online]. 2011 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://handlingdiabetes.blogspot.cz/2011_10_01_archive.html
51. SCHOEMAKER, M. The SCGM1 System: subcutaneous continuous glucose monitoring based on microdialysis technique. *Journal of Diabetes Science and Technology*. [online]. 2003, č. 5, s. 599-608 [cit. 2014-03-29]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511414>
52. *Static.cdn-seekingalpha.com* [online]. 2014 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://static.cdn-seekingalpha.com/uploads/2013/5/14/saupload_8.jpg
53. ŠKRHA, J. a T. PELIKÁNOVÁ. Doporučený postup péče o nemocné s diabetes mellitus 1. typu. *Diabetologie* [online]. 2012, roč. 15, č. 1 [cit. 2014-03-16]. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2012/01/02_standard_1_typu_dmev_1-12.pdf
54. ŠKRHA, J. a T. PELIKÁNOVÁ. Doporučený postup péče o nemocné s diabetes mellitus 2. typu. *Diabetologie* [online]. 2012, roč. 15, č. 1 [cit. 2014-03-16]. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/DMEV/2012/01/03_standard_2_typu_dmev_1-12.pdf
55. *Technologie v diabetologii*. 1. vyd. Editor Zdeněk Rušavý. Praha: Galén, 2010, 281 s. ISBN 978 80 7262 689 2.
56. The LOOP. KINGERY, Naomi. *Tips for Caring for Your CGM MiniLink Transmitter* [online]. 2013 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: <http://www.loop-blog.com/blog/Tips-for-Caring-for-Your-CGM-MiniLink-Transmitter>
57. *Westerndiabetic.com* [online]. 2014 [cit. 2014-04-06]. Dostupné z: http://www.westerndiabetic.com/assets/images/full/transmitter_charger.png

Příloha – Praktická část B

Glycemia

Functions definitions

```
showAllRecords[dir_String: "."] := Module[{file, cnt}, SetDirectory[NotebookDirectory[]];
  file = Rest /@ FileNameSplit /@ FileNames[{"*.xls", "*.xlsx"}, {dir}, Infinity]; ResetDirectory[]; cnt = Length[file];
  Style[TableForm[Flatten /@ Transpose[{Range[cnt], file}]], FontFamily -> "Helvetica", FontTracking -> "Wide", FontSize -> 10]]
allRecords[dir_String: "."] := Module[{file, cnt}, SetDirectory[NotebookDirectory[]];
  file = Rest /@ FileNameSplit /@ FileNames[{"*.xls", "*.xlsx"}, {dir}, Infinity]; ResetDirectory[]; cnt = Length[file];
  Flatten /@ Transpose[{Range[cnt], file}]
countRecords[dir_String: "."] := Module[{file}, SetDirectory[NotebookDirectory[]];
  file = Rest /@ FileNameSplit /@ FileNames[{"*.xls", "*.xlsx"}, {dir}, Infinity]; ResetDirectory[]; Length[file]
importInfo[num_Integer: 1, dir_String: "."] :=
  Module[{file, raw}, SetDirectory[NotebookDirectory[]]; file = Rest /@ FileNameSplit /@ FileNames[{"*.xls", "*.xlsx"}, {dir}, Infinity];
  raw = Import[FileNameJoin[file[num]], {"Data", 1}]; ResetDirectory[]; {file[num], raw[[2, 2], raw[[3, 2], raw[[4, 2], raw[[1, 3]]]
importGlycemiaVsTime[num_Integer: 1, divisor_: 1.0, dir_String: "."] :=
  Module[{file, raw, time, gluc, gvt}, SetDirectory[NotebookDirectory[]]; file = Rest /@ FileNameSplit /@ FileNames[{"*.xls", "*.xlsx"}, {dir}, Infinity];
  raw = Import[FileNameJoin[file[num]], {"Data", 1}][7 ;;];
  time = Accumulate[Prepend[Differences[AbsoluteTime /@ Partition[Flatten[Riffle[raw[[All, 1, 1 ;; 3], raw[[All, 2, 4 ;; 6]]], 6]], 0]], 0]] / N[divisor];
  gluc = ToExpression[raw[[All, 3]]; gvt = Transpose[{time, gluc}]; ResetDirectory[]; gvt]
checkData[num_Integer: 1] := Module[{ii, rec, out, tmp1, tmp2, tmp3}, ii = importInfo[num][1, -1]; rec = importGlycemiaVsTime[num];
  tmp1 = Differences[rec[[All, 1]]; out = SortBy[Tally[tmp1], First]; tmp2 = Position[tmp1, 0.]; If[Length[tmp2] > 0, tmp3 = Riffle[tmp2, tmp2 + 1]];
  If[Length[tmp2] > 0,
    Column[{Style[Row[{num, Spacer[32], ii}], Darker[Red]], Style[out, FontFamily -> "Helvetica", FontSize -> 10], Partition[Flatten[tmp3 + 6], 2],
      Partition[Extract[rec[[All, 2], tmp3], 2], Spacings -> 1.25],
    Column[{Style[Row[{num, Spacer[32], ii}], Darker[Blue]], Style[out, FontFamily -> "Helvetica", FontSize -> 10], Spacings -> 0.5]]]
removeTwins[rec_List, mode_Integer: 3] := Module[{pos, fpo, fst, avg, rul}, pos = Position[Differences[rec[[All, 1]], 0.]; fpo = Flatten[pos];
  Which[mode == 1, Delete[rec, pos + 1], mode == 2, Delete[rec, pos], True,
    {fst = rec[[fpo, 2]; avg = (fst + rec[[fpo + 1, 2]] / 2; rul = Rule@@@Transpose[{Partition[Riffle[fpo, 2, {2, -1, 2}], 2], avg}]];
```

```

Delete[ReplacePart[rec, rul], pos+1]]]
savitskyGolayCoefficients[order_Integer:1, nleft_Integer:1, nright_Integer:1, deriv_Integer:0] :=
Module[{a, aT},
  If[!(order ≥ 0 ∧ nleft ≥ 0 ∧ nright ≥ 0 ∧ nleft + nright ≥ order ∧ 0 ≤ deriv ≤ order),
    Print["Bad arguments."],
    a = Table[If[i == j == 0, 1, i^2], {i, -nleft, nright}, {j, 0, order}]; aT = Transpose[a];
    deriv! (Inverse[aT . a] . aT . IdentityMatrix[nleft + nright + 1])[deriv + 1]
  ]
]
savitskyGolayFilter[data_?VectorQ, coeffs_?VectorQ] := Map[coeffs.# &, Partition[data, Length[coeffs], 1]]
estimateFourierPSD1Sided[signal_List, window_List, overlap_Symbol] :=
Module[{wlen, slen, signalPadWin, estPSD},
  slen = Length[signal]; wlen = Length>window];
  If[overlap,
    signalPadWin = Partition[PadRight[signal, 2^Ceiling[Log2@slen], 0.], wlen, wlen/2],
    signalPadWin = Partition[PadRight[signal, 2^Ceiling[Log2@slen], 0.], wlen]
  ];
  estPSD = 2. Take[Mean[Abs[Fourier[#, FourierParameters->{1, -1}]]^2 &
    /@ (Map[MapThread[Times, {window, #}] &, signalPadWin]], wlen/2+1];
  estPSD[[1]] /= 2. (* DC component not multiplied by 2 *);
  estPSD
]
wlen = 256 (* window size *);
winSquare = ConstantArray[1., wlen];
winBartlett = Table[1. - Abs[(2 i - wlen) / wlen], {i, wlen}];
winHann = Table[.5 (1. - Cos[2. π i / wlen]), {i, wlen}];
winWelch = Table[1. - ((2 i - wlen) / wlen)^2, {i, wlen}];
SetOptions[ListPlot, PlotRange->Full, Axes->False, Frame->True, PlotStyle->Directive[PointSize[0.003], Black], AspectRatio->1/3,
  LabelStyle->{FontFamily->"Helvetica", FontSize->10}, FrameLabel->{"time [hours]", "glycemia [mmol/l]"}];

```

Functions description

showAllRecords

- This function outputs enumerated list of all records found under the folder specified as optional argument (type String, defaults to ".", i.e. working folder). Typical usage is without argument, but the square brackets [] must be typed. The main purpose of this function is to enumerate the files for later specification by their index number instead by their name. Typical usage:

```
records = showAllRecords[]
```

- Export the output as text file if needed:

```
SetDirectory[NotebookDirectory[]];  
Export["records.txt", records, "TerminatedString"];  
ResetDirectory[];
```

allRecords

- Same as showAllRecords but unformatted. Typical usage:

```
allRecords[]
```

countRecords

- Just prints the total number of records. Argument similar to showAllRecords. Typical usage:

```
total = countRecords[]
```

importInfo

- This function imports a record specified by the argument (use the index listed by the showAllRecords function in the first column), and outputs patient info contained in the record specified. If the argument is missing, it defaults to 1. Typical usage:

```
importInfo[] (* as if the argument were 1 *)
```

```
importInfo[1] (* info about record indexed 1, same as previous *)
```

```
importInfo[37] (* info about record indexed 37 *)
```

- The output can be formatted as required:

```
TableForm[importInfo[1], TableHeadings -> {"Path&File", "Name", "Period", "HbA1c", "Note"}]
```

importGlycemiaVsTime

- This function imports data from a record specified by the argument (use the index listed by the showAllRecords function in the first column), and outputs data formatted as {{time1, glycemia1}, {time2, glycemia2}, {time3, glycemia3}, ...}, the timeN being expressed in seconds elapsed from the beginning (which results in time1=0). If the argument is missing, it defaults to 1. The second argument (which defaults to 1) is a divisor to specify time unit. For minutes use the second argument 60, for hours use 3600, for days use 86400.

```
importGlycemiaVsTime[] // Short(* time-vs-glycemia data from record indexed 1 *)  
importGlycemiaVsTime[1] // Short(* same as previous *)  
importGlycemiaVsTime[21] // Short(* time-vs-glycemia data from record indexed 21 *)  
importGlycemiaVsTime[21, 3600] // Short(* same as previous, but time is in hours instead of in seconds *)
```

- You can easily extract the glycemies using the [All,2] element specifier:

```
importGlycemiaVsTime[][All, 2] // Short
```

- Examples of plotting:

```
ListPlot[importGlycemiaVsTime[5, 3600], LabelStyle -> {FontFamily -> "Helvetica", FontSize -> 16}, ImageSize -> 800]
```

- Plot catalog of all records;-)

```
Table[Column[{Row[allRecords[][k, {1, 4}], Spacer[10]], ListPlot[importGlycemiaVsTime[k, 3600], FrameLabel -> {None, None}, ImageSize -> 300]}],  
{k, total}]
```

removeTwins

- This function removes duplicate entries from records if present. It takes two arguments: the first one the record imported by importGlycemiaVsTime function, the second argument rules the mode: 1 = take the first duplicated entry (and delete the 2nd), 2 = take the second duplicated entry (and delete the 1st), 3 = like 1 but the glycemies replaced by the mean of the duplicates. If the second argument is not specified, it defaults to 3.

```
test = importGlycemiaVsTime[1];  
test // Length  
nodups = removeTwins[test]; (* as if the 2nd arg was 3 *)  
nodups // Length (* 3 duplicates removed *)  
test5 = importGlycemiaVsTime[5];  
test5 // Length  
nodups5 = removeTwins[test5];  
nodups5 // Length (* no removal *)
```

Data check

```
Column[Table[checkData[k], {k, total}], Spacings -> 1.5]
```

Filtrace

Filtrace signalu pomoci Savitzkyho-Golayova filtru. Nejprve vytvorit filtracni jadro - tohle ma delku 127 (vlevo 63, vpravo 63, plus jeden bod uprostred) a rad 12.

```
sgKernel = N[SavitzkyGolayCoefficients[12, 63, 63, 0]]; ListPlot[sgKernel, FrameLabel -> {None, None}]
```

Provedeni vlastni filtrace. Pozor, filtrovany signal bude o trochu kratsi, z kazde strany mu filtr "uzere" svoji polodelku, tedy zde 63 vzorku, coz je zanedbatelne.

```
signalFiltered = Module[{sgf, cnt, timetab}, sgf = savitzkyGolayFilter[signal[All, 2], sgKernel]; cnt = Length[sgf];  
timetab = Table[N[ $\frac{k}{12}$ ], {k, 0, cnt - 1}]; Transpose[{timetab, sgf}];
```

Graf filtrovane glykemie

```
ListPlot[signalFiltered, LabelStyle -> {FontFamily -> "Helvetica", FontSize -> 18}, ImageSize -> 800]
```

Regrese filtrovanych dat

```
lmfReg = LinearModelFit[signalFiltered, {t}, t, ConfidenceLevel -> .95];  
lmfFit = Flatten[lmfReg[{"BestFit", "SinglePredictionBands"}]];  
Row[{lmfReg["ParameterTable"], Spacer[40], lmfReg["ParameterConfidenceIntervalTable"]}]  
  
Show[{ListPlot[signalFiltered, LabelStyle -> {FontFamily -> "Helvetica", FontSize -> 18}, ImageSize -> 800],  
Plot[lmfFit, {t, 0, Max[signalFiltered[All, 1]]}, PlotStyle -> {Directive[Thick, Red], Blue, Blue}]]
```

Transformace dat pomoci logaritmu

```
signal // Short  
signal = {#[1], Log10[#[2]]} & /@signal;  
signal // Short
```

Residua

```
lmfRes = lmfReg["FitResiduals"];  
lmfRes // Short  
lmfReg[FitResiduals]  
  
ListPlot[lmfRes, ImageSize -> 800]  
  
N = DistributionFitTest[lmfRes, Automatic, "HypothesisTestData"];  
N["TestDataTable", All]  
  
Mean[lmfRes]
```